

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-271229

(43)Date of publication of application : 19.10.1993

(51)Int.Cl.

C07D471/04  
 C07D471/04  
 C07D498/04  
 C07D519/00  
 C07D519/00  
 // A61K 31/435  
 A61K 31/47  
 A61K 31/535  
 (C07D519/00  
 C07D471:00 )  
 (C07D519/00  
 C07D471:00  
 C07D498:00 )

(21)Application number : 05-015917

(71)Applicant : BAYER AG

(22)Date of filing : 05.01.1993

(72)Inventor : PETERSEN UWE  
 KREBS ANDREAS  
 SCHENKE THOMAS  
 PHILIPPS THOMAS  
 GROHE KLAUS  
 BREMM KLAUS-DIETER DR  
 ENDERMANN RAINER  
 METZGER KARL-GEORG  
 HALLER INGO

(30)Priority

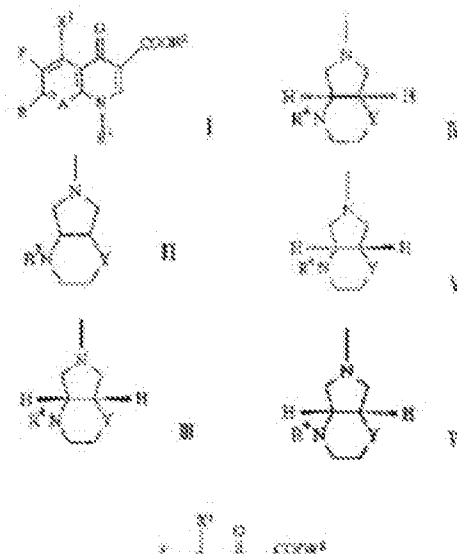
Priority number : 92 4200414	Priority date : 10.01.1992	Priority country : DE
92 4208789	19.03.1992	DE
92 4208792	19.03.1992	DE

## (54) QUINOLONE-AND NAPHTHYRIDONE-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide new quinolone- and naphthyridone-carboxylic acid derivatives having high activity for various microorganisms and useful as antibacterial agents and feed additives.

CONSTITUTION: The compound expressed by formula I [A is CH, CF, CCl, C-OCH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub>, N; X<sub>1</sub> is H, a halogen, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> is an alkyl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, cyclopropyl, substitutable phenyl; R<sub>2</sub> is H, a substitutable alkyl, 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-methyl; B is the group of formula II to VI [Y is O, CH<sub>2</sub>; R<sub>3</sub> is an oxoalkyl, CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R' (R' is H, an alkyl), etc.; R<sub>4</sub> is H, an alkyl, R<sub>3</sub>, etc.], for example, 1-cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid, is obtained by allowing a compound of formula VII to react



with a compound of the formula; R<sup>3</sup>-R<sup>3</sup> (X<sup>3</sup> is a halogen) in the presence of an appropriate acid bonding agent.

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-271229

(43)公開日 平成5年(1993)10月19日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 0 4 H	8829-4C		
	1 1 4 A	8829-4C		
498/04				
519/00	3 0 1	8415-4C		
		8415-4C		
			C 0 7 D 498/ 04	1 1 2 T

審査請求 未請求 請求項の数1(全 55 頁) 最終頁に続く

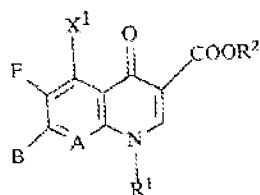
(21)出願番号	特願平5-15917	(71)出願人	390023607 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ドイツ連邦共和国 5090 レーフエルクー ゼン1・バイエルベルク (番地なし)
(22)出願日	平成5年(1993)1月5日	(72)発明者	ウベ・ペーターゼン ドイツ連邦共和国デー5090レーフエルクー ゼン1・アウフデムフォルスト4
(31)優先権主張番号	P 4 2 0 0 4 1 4, 4	(72)発明者	アンドレアス・クレプス ドイツ連邦共和国デー5068オーデンター ル・アムガルテンフェルト70
(32)優先日	1992年1月10日	(74)代理人	弁理士 小田島 平吉
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)		
(31)優先権主張番号	P 4 2 0 8 7 8 9, 9		
(32)優先日	1992年3月19日		
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)		
(31)優先権主張番号	P 4 2 0 8 7 9 2, 9		
(32)優先日	1992年3月19日		
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 キノロンーおよびナフチリドンーカルボン酸誘導体類

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 式

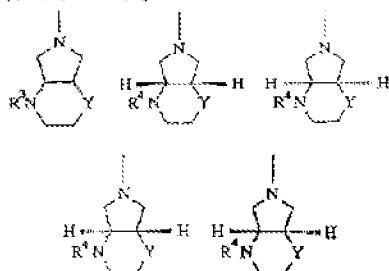


し、R¹はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>-アルキル、F-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、シクロプロピル、(ハロ)フェニルを表しR²はH、(置換)C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>-アルキル等を表す。]

【効果】 各種微生物に対して高い活性を有しており、抗バクテリア剤、飼料添加物等として有用である。

のキノロンー及びナフチリドンーカルボン酸誘導体類

(式中、AはCH、CF、CCl、C-OCH<sub>3</sub>、またはNを表わし、Bは式

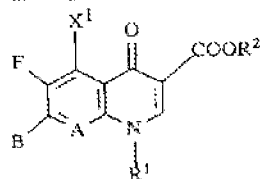


の基を表し、X¹はH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>を表

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 (I)

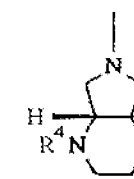
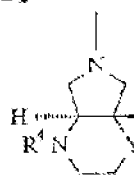
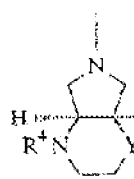
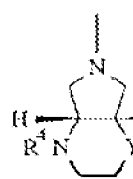
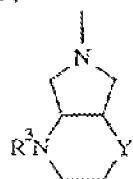
【化1】



(I)

【式中、

AはCH、CF、CCl、C-OCH<sub>3</sub>、C-CH<sub>3</sub>またはNを表し、



の基を表し、ここでYはOまたはCH<sub>2</sub>を表し、そして ※<sub>8</sub> H<sub>5</sub>、

R³はC<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-オキソアルキル、CH<sub>2</sub>-CO-C ※<sub>20</sub>

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'、R' O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R'、

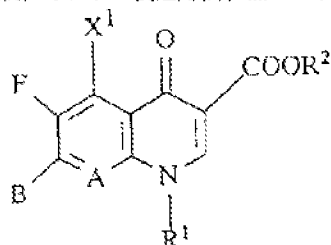
-CH=CH-CO<sub>2</sub>R' またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルを示し、

★  
、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'、R' O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R'、

-CH=CH-CO<sub>2</sub>R' またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルを示す) のキノロンおよびナフチリドンカルボン酸誘導体類、並びにそれらの薬学的に有用な水和物および酸付加塩類、並びに基礎となるカルボン酸類のアルカリ金属、アルカリ土類金属、銨およびグアニジニウム塩類。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】 本発明は、新規なキノロンおよびナフチリドンカルボン酸誘導体類、それらの製造方法、並びに☆



(I)

【0005】 【式中、AはCH、CF、CCl、C-OCH<sub>3</sub>、C-CH<sub>3</sub>またはNを表し、X¹はH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>を表し、R¹はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、シクロプロピルまたは場合によりハロゲンによりモノ置換ないしトリ置換されていてもよいフェニルを表すか、或いはAおよびR¹が一緒になって構造C-O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-の架橋を示すこと

\*X¹はH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>を表し、

R¹はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、シクロプロピルまたは場合によりハロゲンによりモノ置換ないしトリ置換されていてもよいフェニルを表すか、或いはAおよびR¹が一緒になって構造C-O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-の架橋を示すこともでき、

R²はH、場合によりヒドロキシル、ハロゲンもしくはアミノにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、または5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチルを表し、

Bは式

【化2】

★R⁴はH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチル、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-オキソアルキル、CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>

☆それらを含むしている抗バクテリア剤および飼料添加物に関するものである。

【0002】 7-位置で二環式アミン基により置換されているキノロンおよびナフチリドンカルボン酸類はすでにヨーロッパ特許出願0,350,733中に開示されている。

【0003】 本発明は、式 (I)

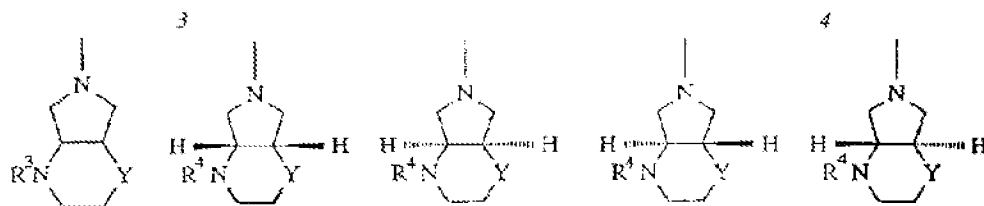
【0004】

【化3】

もでき、R²はH、場合によりヒドロキシル、ハロゲンもしくはアミノにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、または5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチルを表し、Bは式

【0006】

【化4】

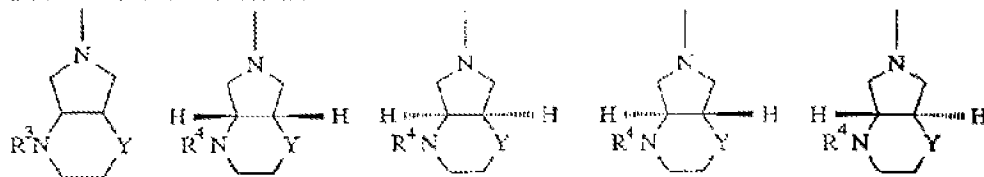


【0007】の基を表し、ここでYはOまたはCH<sub>2</sub>を \*CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、  
表し、そしてR<sup>3</sup>はC<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-オキソアルキル、CH<sub>2</sub>- \*  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'、R' O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R'、

-CH=CH-CO<sub>2</sub>R' またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルを示し、R<sup>4</sup>はH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、5-メチル-2- \*  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'、R' O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R'、

-CH=CH-CO<sub>2</sub>R' またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルを示す) の新規な化合物類、並びにそれらの薬学的に有用な水和物および酸付加塩類、並びに基礎となる (underlying) カルボン酸類のアルカリ金属、アルカリ土類金属、銀およびグアニジニウム塩類に関する。本発明に従うこれらの化合物類はそれらが休眠性 (dormant) および抵抗性の微生物に対する高い活性を有することにより特徴づけられる。

【0008】好適な式 (1) の化合物類は、AがCH、★



【0010】の基を表し、ここでYがOまたはCH<sub>2</sub>を ☆C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>、  
表し、そしてR<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-CO-☆  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'、R' O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R'、-CH=CH-CO<sub>2</sub>

R' またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' がC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-アルキルを示し、R<sup>4</sup>がH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4- ◆  
R' O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R'、-CH=CH-CO<sub>2</sub>R' または

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' がC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-アルキルを示す、ものである。

【0011】特に好適な式 (1) の化合物類は、AがCH、CF、CCl、C-OCH<sub>3</sub>またはNを表し、X<sup>1</sup>がH、F、Cl、Br、NH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>を表し、R<sup>1</sup>がC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、シクロプロピルまたは2,4-ジフルオロフェ

★CF、CCl、C-OCH<sub>3</sub>またはNを表し、X<sup>1</sup>がH、F、Cl、Br、NH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>を表し、R<sup>1</sup>がC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、シクロプロピルまたは2,4-ジフルオロフェニルを表すか、或いはAおよびR<sup>1</sup>が一緒になって構造C-O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-の架橋を示すこともでき、R<sup>2</sup>がH、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>または5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチルを表し、Bが式

【0009】

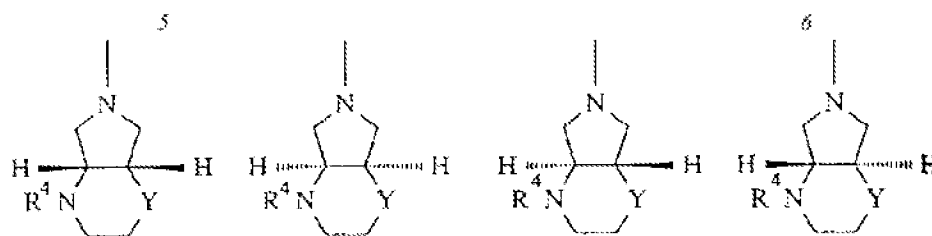
【化5】

◆-イル-メチル、CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'、

ニルを表すか、或いはAおよびR<sup>1</sup>が一緒になって構造C-O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-の架橋を示すこともでき、R<sup>2</sup>がH、CH<sub>3</sub>またはC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>を表し、Bが式

【0012】

【化6】



【0013】の基を表し、ここでYがOまたはCH<sub>2</sub>を表し、そしてR<sup>4</sup>がH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチ \*

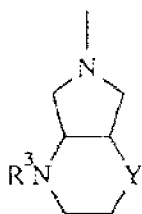
R' O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R'、-CH=CH-CO<sub>2</sub>R' または

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' がC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-アルキルを示す、ものである。

【0014】A、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が上記の意味を有しており、そしてBが式

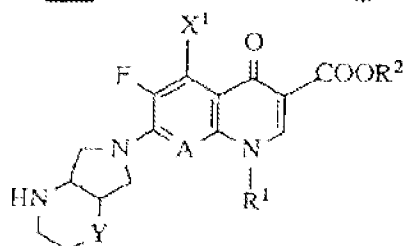
【0015】

【化7】



20

※



(II)

【0018】〔式中、A、Y、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は上記の意味を有する〕の化合物を、適宜酸結合剤の存在下で、式 (III)

【0019】

【化9】

R<sup>3</sup>-X<sup>2</sup> (III)

〔式中、R<sup>3</sup>はC<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-オキソアルキル、CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R' またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルを示し、そしてX<sup>2</sup>はハロゲン、特に塩素、臭素またはヨウ素を表す〕の化合物と反応させることにより得られる〔方法A〕。

【0020】A、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が上記の意味を有 ★

R' O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R'、-CH=CH-CO<sub>2</sub>R' または

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' が水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルを示す、本発明に従う式 (I) の化合物類は、式 (II)

\*ル、CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'、

※【0016】の基を表し、ここでR<sup>3</sup>およびYが上記の意味を有する、式 (I) の化合物類は、式 (II)

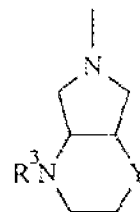
【0017】

【化8】

★しており、そしてBが式

【0021】

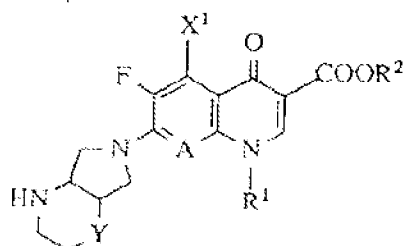
【化10】



40 【0022】の基を表し、ここでYが上記の意味を有しており、そしてR<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R'、

【0023】

【化11】



(II)

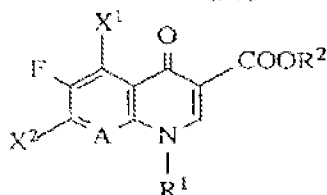
【0024】の化合物を、ミハエル受容体 (Michael acceptor)、例えばアセチレンジカルボン酸ジアルキル、プロピオン酸アルキルまたは式 (I

V)

【0025】

【化12】

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}^5$  (IV) \*



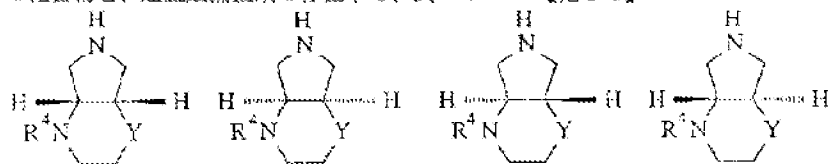
(V)

【0028】〔式中、A、R¹、R²およびX¹は上記の意味を有し、そしてX²はハロゲン、特に弗素または塩素を表す〕の化合物を、適宜酸捕捉剤の存在下で、式 \*

※ (VI)

【0029】

【化14】



(VI)

【0030】〔式中、YはOまたはCH₂を表し、そしてR⁴はHまたはC₁-C₃-アルキルを表す〕のエナンチオマー的に純粋な化合物と反応させ、そして反応生成物を場合によりさらに式 (IIIa)

【0031】

【化15】

$\text{R}^4-\text{X}^3$  (IIIa)

〔式中、X³は上記の意味を有しており、そしてR⁴はC₂-C₅-オキソアルキル、CH₂-CO-C₆H₅、CH₂CH₂CO₂R' またはCH₂CH₂-CNを表し、ここでR' は水素またはC₁-C₃-アルキルを示す〕の化合物と或いはミハエル受容体、例えばアセチレンジカルボン酸ジアルキル、プロピオン酸アルキルまたは式 (IV)

【0032】

【化16】

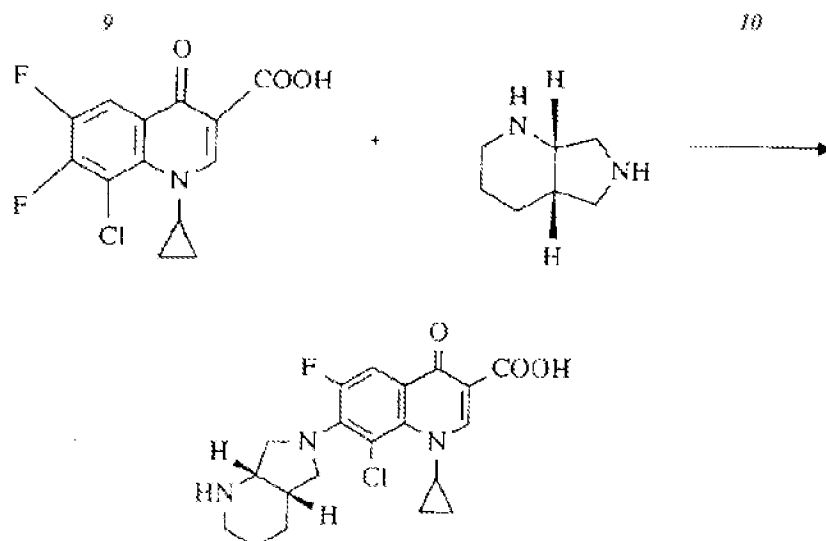
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}^5$  (IV)

〔式中、R⁵はCOCH₃、CO₂R' またはCNを表す〕の化合物と反応させることにより、得られる〔方法C〕。

【0033】例えば、8-クロロ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸および〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを出発化合物類として使用するなら、反応工程は下記の反応式により表すことができる：

【0034】

【化17】

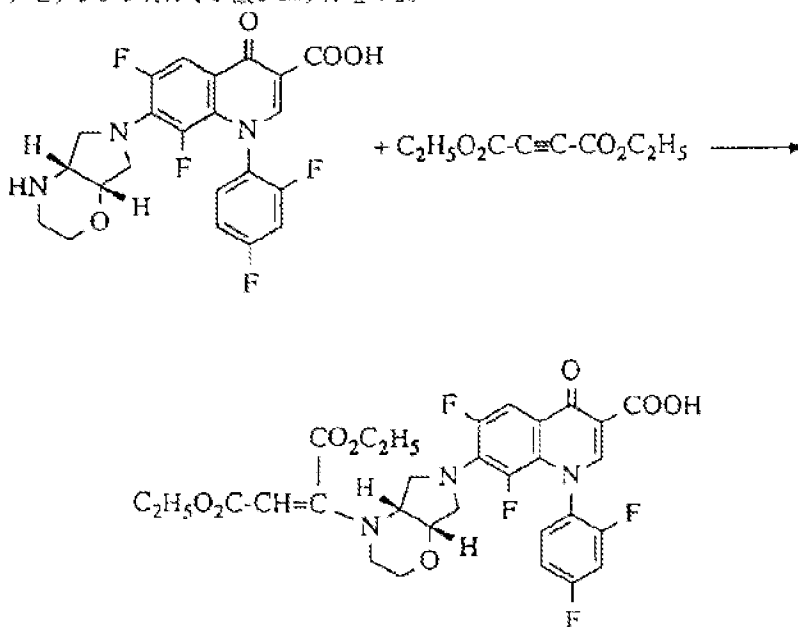


【0035】例えば、6,8-ジフルオロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-7-  
 (〔1S,6R〕)-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ  
 [4.3.0]ノニ-8-ール)-4-オキソ-3-キノリ  
 ンカルボン酸およびアセチレンジカルボン酸ジエチルを\*20

\*出発物質類として使用するなら、反応工程は下記の反応式により表すことができる：

【0036】

【化18】



【0037】出発物質として使用される式(II)のラセ  
 ミ体化合物類は主に既知である。式(II)のエナンチオ  
 マー的に純粋な化合物類は新規でありそして種々の方法  
 で得られる。

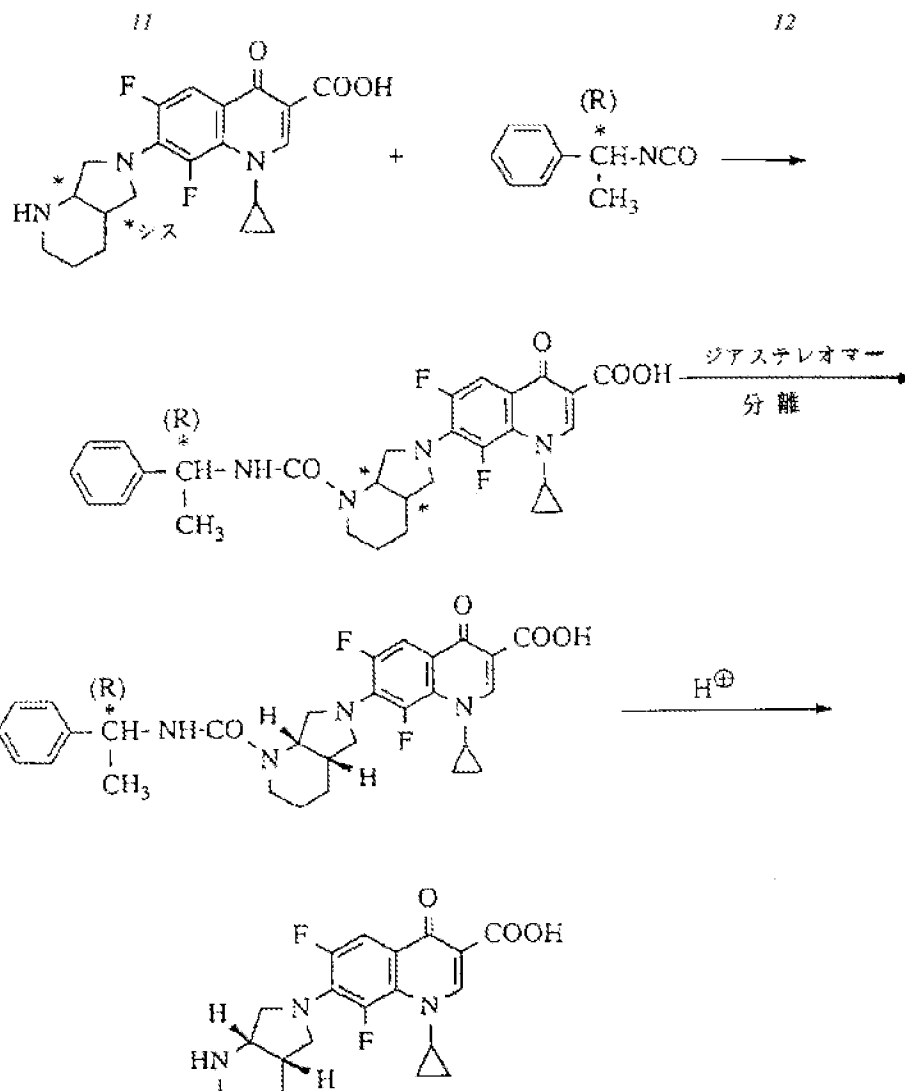
【0038】1. 式(II)のラセミ体中間生成物をエナ  
 ンチオマー的に純粋な補助試薬と反応させ、生成したジ

アステレオマー類を例えばクロマトグラフィーにより分  
 離し、そして偏光補助基を再び希望するジアステレオマ  
 ーから分離する。下記の反応が例として示される：

【0039】

【化19】





【0040】2. エナンチオマー的に純粋な化合物状の二環式アミン類(VI)は新規である。それらは下記の方法により製造することができる。

【0041】2. 1. ラセミ体二環式アミン類(a)

【0042】

【化20】



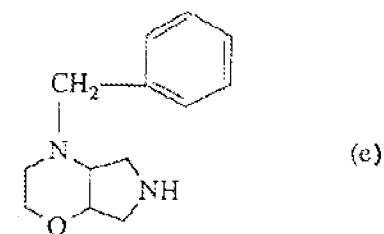
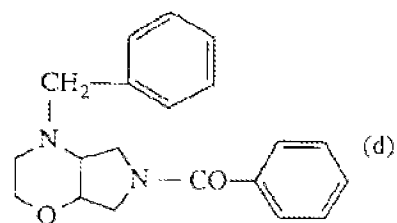
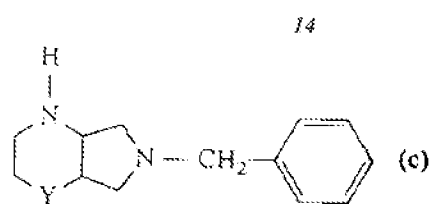
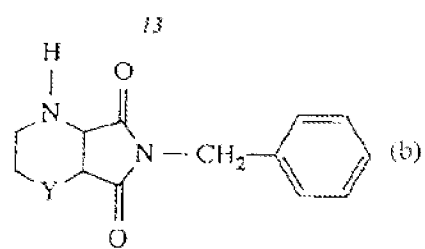
【0043】〔式中、R<sup>4</sup>はHまたはC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>—アルキルを表す〕をエナンチオマー的に純粋な酸類、例えばカルボン酸類またはスルホン酸類、例えばN—アセチル—L—グルタミン酸、N—ベンゾイル—L—アラニン、3—プロモ樟脳—9—スルホン酸、樟脳—3—カルボン酸、シス—樟脳酸、樟脳—10—スルホン酸、O, O'—ジベンゾイル—酒石酸、D—もしくはL—酒石酸、マンデル酸、α—メトキシ—フェニル酢酸、1—フェニル—エタンスルホン酸またはα—フェニル—琥珀酸、と反

応させてジアステレオマー塩類の混合物を与え、それを分別結晶化により分離してジアステレオマー的に純粋な塩類を与えることができる(P. ニューマン (Newman)、化学化合物類の光学的分割工程 (Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds)、1巻参照)。アミンとエナンチオマー的に純粋な酸との間のモル比は比較的広い範囲内で変えることができる。これらの塩類をアルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物類で処理することにより、エナンチオマー的に純粋なアミン類を遊離させることができる。

【0044】2. 2. 2. 1. に記されているのと同様な方法で、ラセミ体二環式アミン類の製造中に生じる塩基性中間生成物の分割を上記のエナンチオマー的に純粋な酸類を用いて行うことができる。この型の塩基性中間生成物の例は、

【0045】

【化21】



【0046】である。

【0047】下記の反応式では、8-ベンジル-シス-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンから酒石酸塩を介してのエナンチオマー類への分離およびそれらから  
20

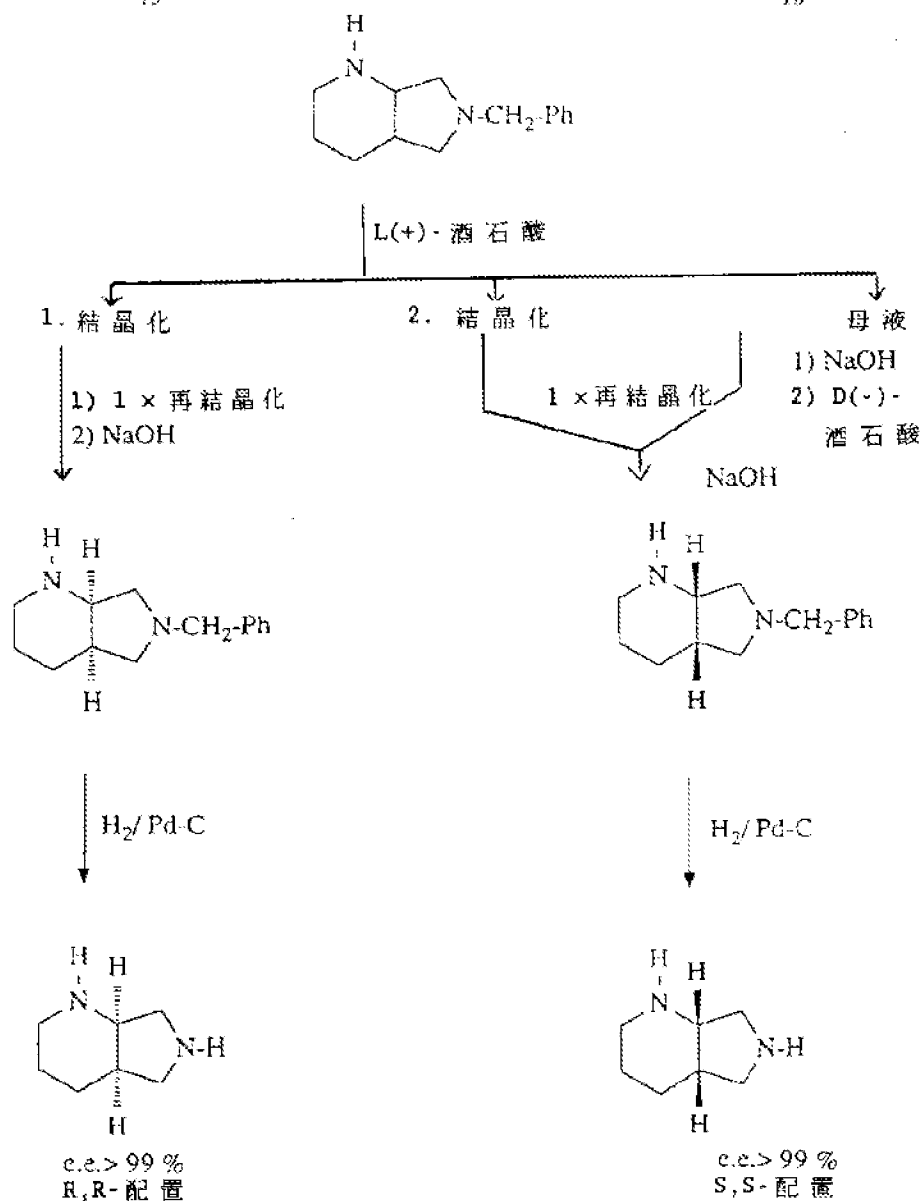
シクロ〔4.3.0〕ノナン類への転化が分割の例として示されている：

【0048】

【化22】

15

16



【0049】2. 3. ラセミ体アミン類 (a) および塩基性中間生成物類 (b) - (e) の両者を、適宜アシル化後に、クロマトグラフィーにより、偏光担体物質を用いることにより、分離することができる (例えば、G. ブラシュケ (Blaschke)、アンゲヴァンドテ・ヘミイ (Angew. Chem.), 92, 14 [1980] 参照)。

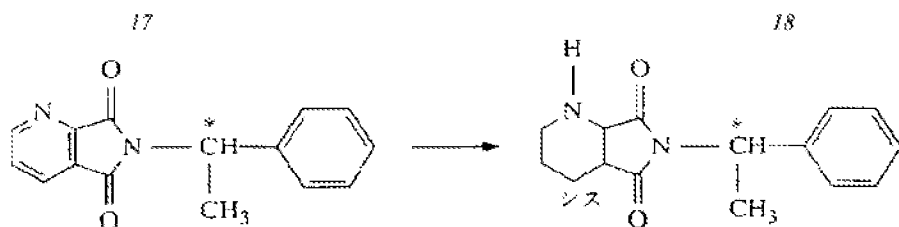
【0050】2. 4. ラセミ体アミン類 (a) および塩基性中間生成物類 (b)、(c)、(e) の両者を偏光性アシル基との化学的結合によりジアステレオマー混合物に転化することができ、それらを蒸留、結晶化またはクロマトグラフィーによりジアステレオマー的に純粋なアミン類に分離することができ、そこからエナンチオマー的に純粋なアミン類を加水分解により単離することが

できる。偏光性アシル基に対する結合用の試薬例は、塩化  $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -トリフルオロメチル-フェニルアセチル、イソシアン酸メンチル、イソシアン酸D-もしくはL- $\alpha$ -フェニル-エチル、クロロ麟酸メンチルまたは塩化樟脳-10-スルホンルである。

【0051】2. 5. 二環式アミン類 (a) の合成工程では、非偏光性保護基の代わりに偏光性保護基を加えることもできる。この方法で、ジアステレオマー類が得られ、それらを分離することができる。例えば、シス-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナンの合成では、ベンジル基をR-もしくはS- $\alpha$ -フェニルエチル基により置換することができる：

【0052】

【化23】



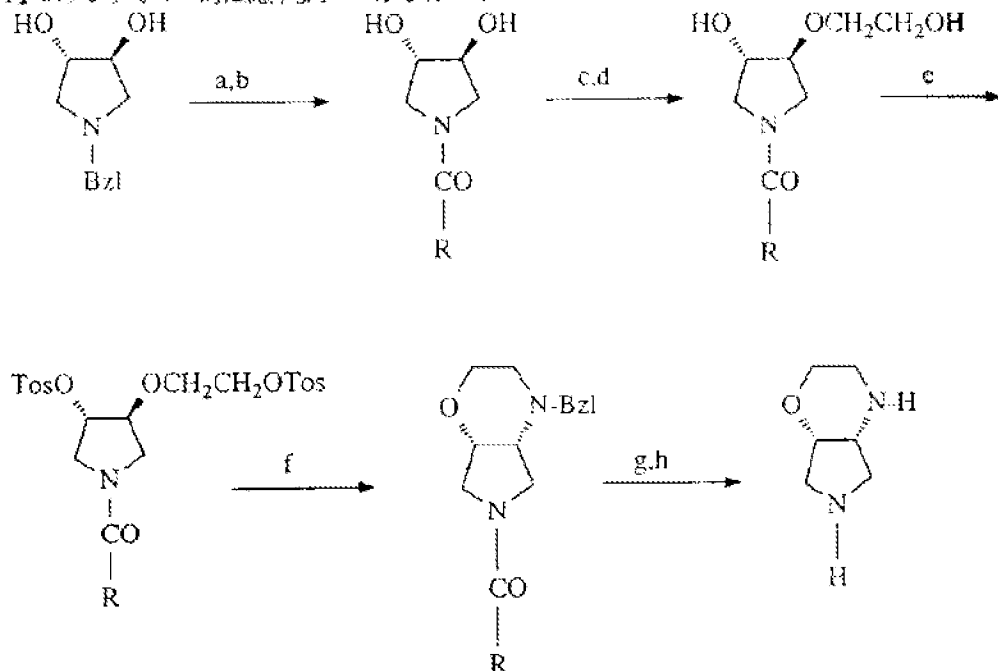
【0053】2, 6, エナンチオマー的に純粋なアミン類 (VI) は、窒素上で保護基により保護されていなければならないエナンチオマー的に純粋な先駆体、例えば [R, R] - または [S, S] - 3, 4-ジヒドロキシー

\* 3, 4-ジヒドロキシーピロリジンから出発するエナンチオマー的に純粋なアミンの合成例として挙げられるものは下記の反応式である：

【0055】

【化24】

【0054】エナンチオマー的に純粋な 1-ベンジル \*



【0056】R=例えば、(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-O

a: H<sub>2</sub>, Pd/A-炭素

b: アシル化

c: NaH, BrCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> または c: CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>Br, NaH

d: LiBH<sub>4</sub>

d: O<sub>3</sub>, N

a BH<sub>4</sub>

e: 塩化トシル, NEt<sub>3</sub>

f: ベンジルアミン、キシレン、還流

g: 加水分解

h: H<sub>2</sub>, Pd/A-炭素

例として挙げられる式 (VI) の化合物類は、シス-2, 8-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナン、シス-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナン、トランス-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナン、S, S-2, 8-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナン、1R, 6S-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナン、1S, 6R-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナン、1R, 6R

-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナン、1S, 6S-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナン。

【0057】化合物 (VI) を例えば塩酸塩の如きそれらの塩類の形状で使用することもできるような (V) と

(VI) の反応は好適には、希釈剤、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチル燐アミド、スルホラン、アセトニトリル、水、アルコール、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノールもしくはイソプロパノール、グリコールモノメチルエーテルまたはピリジン、の中で実施される。これらの希釈剤の混合物を使用することもできる。

【0058】使用できる酸結合剤は全ての一般的な無機および有機酸結合剤である。これらには好適には、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属炭酸塩類、有機アミン類およびアミジン類が含まれる。特に適しているとして個々に挙げられるものは、トリエチルアミン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABC

0)、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセ-7-エン(DBU)または過剰のアミン(VI)である。

【0059】反応温度は比較的広い範囲内で変えることができる。一般的には、反応は約20-200℃の間で、好適には80-180℃の間で、実施される。

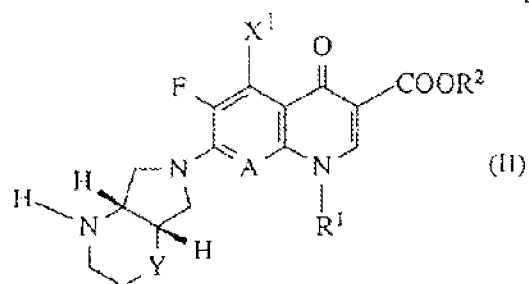
【0060】反応は常圧において実施することができるが、加圧下で実施することもできる。一般的には、それは約1-100バールの間の、好適には1-10バールの間の、圧力で実施される。

【0061】この方法を実施する時には、1モルの化合物(V)当たり1-15モルの、好適には1-6モルの、化合物(VI)が使用される。

【0062】ラセミ体類としてそしてエナンチオマー的に純粋なまたはジアステレオマー的に純粋な化合物類として使用することができる式(II)の化合物類の例として挙げられものは以下のものである：

【0063】

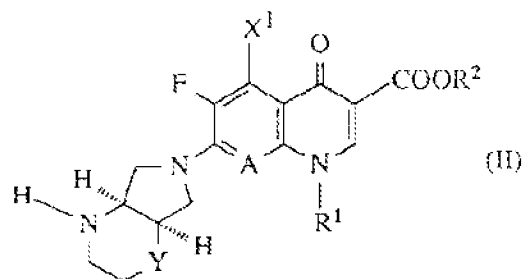
【表1】



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	A
シクロプロピル	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub>	C-H
F-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub>	C-Cl
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	C-OCH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	C-CH <sub>3</sub>
シクロプロピル	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub>	N
シクロプロピル	H	Br	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	Cl	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	H	O	C-H
シクロプロピル	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	O	C-F
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	O	C-Cl
CH <sub>3</sub>	H	H	O	C-OCH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	O	C-CH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	O	N
シクロプロピル	H	Br	O	C-F
シクロプロピル	H	Cl	O	C-F
シクロプロピル	H	CH <sub>3</sub>	O	C-F
シクロプロピル	H	NH <sub>2</sub>	O	C-F

【0064】

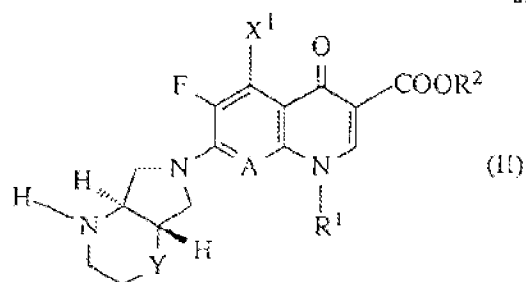
【表2】



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	A
シクロプロピル	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	C-H
シクロプロピル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	CH <sub>2</sub>	C-Cl
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	C-OCH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	C-CH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	N
シクロプロピル	H	Br	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	F	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	H	O	C-H
シクロプロピル	CH <sub>3</sub>	H	O	C-F
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	O	C-Cl
シクロプロピル	H	H	O	C-OCH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	O	C-CH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	O	N
シクロプロピル	H	Br	O	C-F
シクロプロピル	H	Cl	O	C-F
シクロプロピル	H	CH <sub>3</sub>	O	C-F
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	NH <sub>2</sub>	O	C-F

【0065】

【表3】

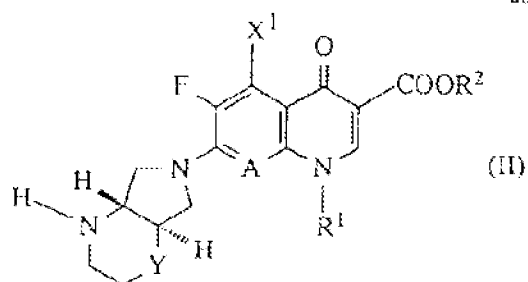


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	A
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	C-H
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	C-Cl
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	C-OCH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	C-CH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	N
シクロプロピル	H	Br	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	F	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	H	O	C-H
シクロプロピル	H	H	O	C-F
シクロプロピル	H	H	O	C-Cl
シクロプロピル	H	H	O	C-OCH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	O	C-CH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	O	N
シクロプロピル	H	Br	O	C-F
シクロプロピル	H	F	O	C-F
シクロプロピル	H	CH <sub>3</sub>	O	C-F
シクロプロピル	H	NH <sub>2</sub>	O	C-F

【0066】

【表4】

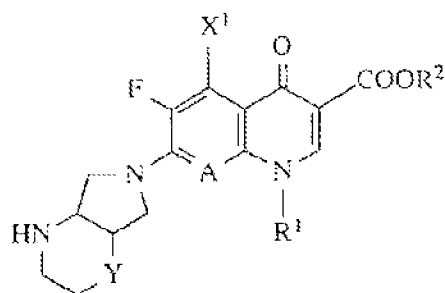




R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	A
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	C-H
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	C-Cl
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	C-OCH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	C-CH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	CH <sub>2</sub>	N
シクロプロピル	H	Br	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	F	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	C-F
シクロプロピル	H	H	O	C-H
シクロプロピル	H	H	O	C-F
シクロプロピル	H	H	O	C-Cl
シクロプロピル	H	H	O	C-OCH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	O	C-CH <sub>3</sub>
シクロプロピル	H	H	O	N
シクロプロピル	H	Br	O	C-F
シクロプロピル	H	F	O	C-F
シクロプロピル	H	CH <sub>3</sub>	O	C-F
シクロプロピル	H	NH <sub>2</sub>	O	C-F

【0067】

【表5】



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	A
2,4-ジフルオロフェニルH		Cl	CH <sub>2</sub>	C-F
2,4-ジフルオロフェニルH		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	C-F
2,4-ジフルオロフェニルH		H	CH <sub>2</sub>	C-CH <sub>3</sub>
2,4-ジフルオロフェニルH		H	O	C-F
2,4-ジフルオロフェニルH		H	O	C-Cl
4-フルオロフェニルH		H	O	CH
2,4-ジフルオロフェニルH		H	O	N
2,4-ジフルオロフェニルH		H	O	C-OCH <sub>3</sub>
2,4-ジフルオロフェニルH		H	O	C-CH <sub>3</sub>
2,4-ジフルオロフェニルH		H	CH <sub>2</sub>	C-F
2,4-ジフルオロフェニルH		F	CH <sub>2</sub>	C-F
2,4-ジフルオロフェニルH		H	CH <sub>2</sub>	C-Cl
2,4-ジフルオロフェニルH		H	O	C-Cl
2,4-ジフルオロフェニルH		H	CH <sub>2</sub>	N
2,4-ジフルオロフェニルH		H	O	N
2,4-ジフルオロフェニルH		H	O	C-H
2,4-ジフルオロフェニルC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	O	C-F

【0068】構造式(II)および(IV)の出発化合物類は既知である。例として挙げられるものは、クロロアセトン、4-クロロ-2-ブタノン、5-クロロ-2-ペンタノン、1-ブロモ-2-ブタノン、塩化フェナシル、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリロニトリル、メチルビニルケトン、アセチレンジカルボン酸ジメチル、アセチレンジカルボン酸ジエチル、プロピオン酸メチルおよびプロピオン酸エチルである。

【0069】(II)および(III)の反応は好適には、希釈剤、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチ

ル-ホルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチル燐アミド、スルホラン、アセトニトリル、水、アルコール、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノールもしくはイソプロパノール、グリコールモノメチルエーテルまたはピリジン、の中で酸結合剤の存在下で実施される。これらの化合物類の混合物を使用することもできる。

【0070】使用できる酸結合剤は全ての一般的な無機および有機酸結合剤である。これらには好適には、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属炭酸塩類、有機アミ

ン類およびアミジン類が包含される。特に通しているとして個々に挙げられるものは、トリエチルアミン、1, 4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン(DABC O)、1, 8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセー7-ーン(DBU)または過剰のアミン(VI)である。

【0071】反応温度は比較的広い範囲内で変えることができる。一般的には、反応は約20-200℃の間で、好適には60-130℃の間で、実施される。

【0072】反応は常圧において実施することができるが、加圧下で実施することもできる。一般的には、それは約1-100バールの間の、好適には1-10バールの間の、圧力で実施される。

【0073】この方法を実施する時には、1モルの化合物(II)当たり1-15モルの、好適には1-6モルの、化合物(III)が使用される。

【0074】方法Bに従う(II)とミハエル受容体(IV)の反応は好適には、希釈剤、例えばアセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、アルコール、例えばメタノール、エタノール、n-20  
ブロパノールもしくはイソブロパノール、またはグリコールモノメチルエーテル、の中で実施される。

【0075】反応温度は比較的広い範囲内で変えることができる。一般的には、反応は約20-150℃の間で、好適には40-100℃の間で、実施される。

【0076】反応は常圧において実施することができるが、加圧下で実施することもできる。一般的には、それは約1-100バールの間の、好適には1-10バールの間の、圧力で実施される。

【0077】この方法を実施する時には、1モルの化合物(II)当たり1-5モルの、好適には1-2モルの、

化合物(IV)が使用される。

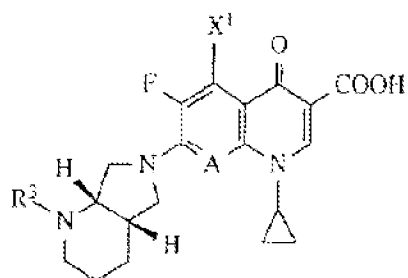
【0078】本発明に従う化合物類の酸付加塩類の製造は一般的方法で、例えばベタインを水性酸の中に溶解させそして例えばメタノール、エタノール、アセトンまたはアセトニトリルの如き水-混和性有機溶媒を用いて塩を沈澱させることにより、実施される。等量のベタインおよび酸を水中または例えばグリコールモノメチルエーテルの如きアルコール中で加熱し、そして次に蒸発乾固するか、または沈澱した塩を吸引濾別することができる。10  
薬学的に有用な塩類とは、例えば塩酸、硫酸、酢酸、グリコール酸、乳酸、琥珀酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、ガラクトロン酸、グルコン酸、エンボン酸(embonic acid)、グルタミン酸またはアスパルチン酸の塩類を意味すると理解される。

【0079】本発明に従うカルボン酸類のアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩類は、例えばベタインを過剰のアルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物溶液の中に溶解させ、未溶解のベタインを濾別しそして濾液を蒸発乾固することにより、得られる。薬学的に通している塩類は、ナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩類である。アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩を例えば硝酸銀の如き適当な銀塩と反応させることにより、対応する銀塩類が得られる。

【0080】実施例中に挙げられている活性物質は別として、例えば、下表に挙げられている化合物類(任意にシス-またはトランス-形)も上記の方法により製造することができる：

【0081】

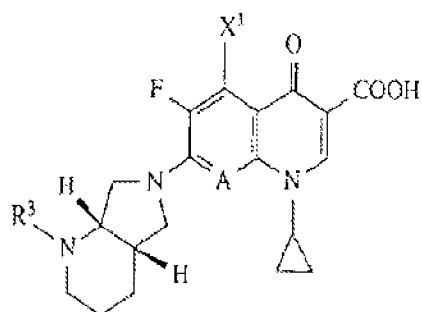
【表6】



R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	A
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	C-F
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH-	H	C-F
NC-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	C-F
5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチル	H	C-F
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> -	H	C-Cl
5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチル	H	C-Cl
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	C-H
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> -	H	C-H
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	C-H
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C-H
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH-	H	C-H
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH-	F	C-F
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	NH <sub>2</sub>	C-F
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	NH <sub>2</sub>	C-F
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	C-F
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	C-F

【0082】

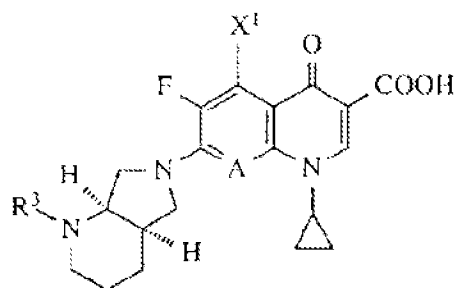
【表7】



R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	A
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH-	NH <sub>2</sub>	C-F
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	N
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	N
NC-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	N
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 	H	N
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH-	H	N
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	C-H
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	C-H
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	C-H
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 	CH <sub>3</sub>	C-H
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> 	CH <sub>3</sub>	C-H
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH-	CH <sub>3</sub>	C-H
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH-	CH <sub>3</sub>	C-F
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 	CH <sub>3</sub>	N

【0083】

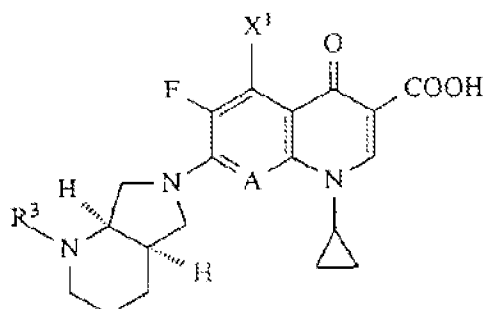
【表8】



R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	A
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	C-F
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> -	H	C-F
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	C-F
NC-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	C-F
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH-	H	C-F
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	C-F
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C-F
5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチル	H	C-F
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	C-Cl
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> -	H	C-Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	C-Cl
NC-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	C-Cl
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH-	H	C-Cl
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	C-Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C-Cl
5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチル	H	C-Cl

【0084】

【表9】



R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	A
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C-H
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH-	H	C-H
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH-	F	C-F
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	F	C-F
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH-	NH <sub>2</sub>	C-F
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	C-F
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	C-H
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH-	CH <sub>3</sub>	C-H
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C-H
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C-CH=C-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	N
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	C-OCH <sub>3</sub>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH-	H	C-OCH <sub>3</sub>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C-CH=CH	H	N
NC-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	N
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	N

【0085】本発明に従う化合物類は有効な抗生物質活性を有しており、そして低い毒性と共に、グラム陽性およびグラム陰性微生物に対する、特にエンテロバクテリアに対する、特に例えばペニシリン類、セファロスポリン類、アミノグリコシド類、スルホンアミド類およびテトラサイクリン類の如き種々の抗生物質に抵抗性であるものに対する、広い抗バクテリア性質を示す。

【0086】これらの有用な性質により、薬品中の化学療法活性物質として並びに無機および有機物質の、特に例えば重合体、潤滑剤、染料、繊維、皮革、紙および木材の如き全ての型の有機物質の、食品の、並びに水の、防腐用物質として、それらを使用することができる。

【0087】本発明に従う化合物類は非常に広い範囲の微生物に対して活性である。それらにより、グラム陰

性およびグラム陽性バクテリア並びにバクテリア様微生物を抑制することができ、そしてこれらの病原体により生じる疾病を予防、軽減および/または治療することができる。

【0088】本発明に従う化合物類は潜伏性および抵抗性の微生物に対する増加した活性により特徴づけられている。潜伏性バクテリア、例えば検出可能な成長を示さないバクテリア、の場合には、該化合物はこれまでに知られている物質のものよりはるかに低い濃度において作用する。このことは使用量だけでなく死滅速度にも関連している。グラム陽性およびグラム陰性バクテリア、特に黄色葡萄球菌、緑膿菌、エンテロコッカス・フェカリスおよび大腸菌ではこの型の結果を観察することができた。

【0089】本発明に従う化合物類は匹敵する物質と比べて、感受性が小さいと類別されるバクテリア、特に抵抗性の黄色葡萄球菌、大腸菌、緑膿菌およびエンテロコッカス・フェカリス、に対して驚異的に増加した活性を示す。

【0090】本発明に従う化合物類はバクテリアおよびバクテリア様微生物に対して特に活性である。従ってそれらはこれらの病原体により引き起こされる人間および動物の局所的および全身的感染症の予防および化学療法に特に非常に適している。

【0091】該化合物類は原虫症および寄生虫症の抑制用にも適している。

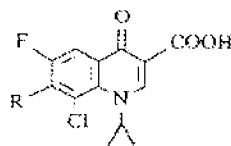
【0092】本発明に従う化合物類は種々の薬学的調合\*

物質	p. o.	s. c.
シプロフロキサシン	80	80
実施例27	10	2.5
実施例29A	5	5
実施例31	10	10
実施例33	10	5
実施例35	2.5	2.5

本発明に従う化合物類は、既知の構造的に同様な化合物類と比べて、特に嫌気性微生物で改良された抗バクテリア活性を示す。

【0096】

【化25】



※30

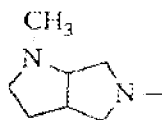
実施例2B中の如き本発明に従う成分：

R =

A

【0098】

【化26】



★

、ヨーロッパ特許出願0,350,733

シプロフロキサシン

B

C

【0100】

【表11】

表

種類	菌株	化合物		
		A	B	C
バクテロイデス・	ES2S	0.25	1	8
フラギリス	DSM2151	0.25	0.5	4
クロストリジウム・	1024027	0.125	0.5	0.5
パーフリンジエンス				
バクテロイデス・	DSM2079	0.5	2	8

\*物中で使用することができる。好適な薬学的調合物として挙げられるものは、錠剤、コーティング錠剤、カプセル、丸薬、顆粒、坐薬、溶液、懸濁液および乳化液、ペースト、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、粉末および噴霧液である。

【0093】下表は、黄色葡萄球菌に感染したハツカネズミモデル中でのシプロフロキサシンと比べての本発明に従う化合物類の驚異的な利点を確認するものである。

【0094】表：ハツカネズミ中での黄色葡萄球菌感染における活性 (mg/kg)

【0095】

【表10】

※【0097】

★【0099】



## シータイオタオミクロン

(MIC値、 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ；複数点接種器（デンレイ）中での寒天溶液

試験；イソセンシテスト寒天）。

【0101】

【実施例】

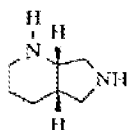
先駆体の製造

実施例A

〔S, S〕-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナン 10

【0102】

【化27】



【0103】1) 〔S, S〕-8-ベンジル-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナン

方法I:

a) ジアステレオマー塩類の分離

3.0 g (2.0ミリモル) のD-(+)-酒石酸を10 mlのジメチルホルムアミド中に80℃に加熱することにより溶解させ、そして溶液を2.16 g (1.0ミリモル) のシス-8-ベンジル-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナンの3 mlのジメチルホルムアミド中溶液で処理した。混合物を0℃において1時間攪拌し、生成物を吸引濾別し、そしてジメチルホルムアミドおよびメトキシエタノールで洗浄した。

【0104】収量：1.93 g、

融点：146-151℃、

$[\alpha]_D^{25} = -19.3^\circ$  (c=1,  $\text{H}_2\text{O}$ )。

【0105】

ジアステレオマー的に純粋な〔S, S〕-D-酒石酸8-ベンジル-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナンが、メトキシエタノールからの1回の再結晶化により得られた。

【0106】

$[\alpha]_D^{25} = -22.7^\circ$  (c=1,  $\text{H}_2\text{O}$ )、

b

融点：148-154℃。

【0107】b) 塩基の遊離

4.0 gの〔S, S〕-D-酒石酸8-ベンジル-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナンを250 mlの水中に溶解させ、そして32 gの45%強度水酸化ナトリウム溶液で処理した。沈殿した油を150 mlのターシャリーブチルメチルエーテルに加え、水相を150 mlのターシャリーブチルメチルエーテルで再び抽出し、そして一緒にした有機相を硫酸ナトリウム上での乾燥後に濃縮した。残渣を次に真空中で蒸留した。

【0108】収量：18.5 gの〔S, S〕-8-ベンジル-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナン、  
沸点：107-109℃/0.1ミリバール  
 $[\alpha]_D^{25} = 17.3^\circ$  (未溶解)。

【0109】

方法II: 75.0 g (0.5モル) のL-(+)-酒石酸を250 mlのジメチルホルムアミド中に80℃において溶解させ、そして54.1 g (0.25モル) のシス-8-ベンジル-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナンを75 mlのジメチルホルムアミド中溶液状態で滴々添加した。混合物をゆっくり20℃に冷却し、そして結晶懸濁液を1時間攪拌した。結晶〔R, R〕-L-酒石酸-8-ベンジル-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナンを吸引濾別し、そして濾液を回転蒸発器上で濃縮した。残渣を500 mlの水中に溶解させ、そして方法Iに記されている如くして63 gの45%強度水酸化ナトリウム溶液を用いて処理した。

【0110】収量：25.2 gの〔S, S〕-8-ベンジル-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナン。

【0111】該生成物は3.6 gのR, R-エナンチオマーを含有していた（クロロコルメチルを用いる誘導化後にガスクロマトグラフィーにより測定された）。

【0112】該化合物を方法Iに従いD-(+)-酒石酸と反応させてジアステレオマー的に純粋な〔S, S〕-D-酒石酸-8-ベンジル-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナンを与えた。この場合には再結晶化は必要なかった。

【0113】方法III: 73.6 g (0.34モル) のシス-8-ベンジル-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナンを80-90℃において111 mlのジメチルホルムアミド中溶液状態で、102.9 g (0.685モル) のL-(+)-酒石酸の343 mlのジメチルホルムアミド中溶液に滴々添加した。混合物に〔R, R〕-L-酒石酸-8-ベンジル-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナンを種結晶として加え、そして18℃の内部温度にゆっくり冷却した。結晶を吸引濾別し、そして濾液に〔S, S〕-L-酒石酸-8-ベンジル-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナンを種結晶として加え、そしてそれが完全に結晶化するまで攪拌した。（方法Iに記されている如き濃縮および遊離後に、〔S, S〕-8-ベンジル-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナンがD-酒石酸を用いる精製により母液から得られた）。生成物を次に吸引濾別し、ジメチルホルムアミドおよびイソプロパノールで洗浄し、そして空気中で乾燥した。結晶を88%強度エタノールから再結晶化させた。52 gの〔S, S〕-L-酒石酸-8-ベンジル-2, 8-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナン三水塩が

得られた。

【0114】融点：201—204℃、  
〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> = +5.2° (c = 1, H<sub>2</sub>O)。

【0115】

塩を方法Iに記されている如く処理（塩基の遊離）してエナンチオマー的に純な〔S, S〕-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを与えることができた。

【0116】方法IV：

a) 〔1S, 6R〕-8-ベンジル-7,9-ジオキソ-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを与えるための、シス-8-ベンジル-7,9-ジオキソ-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンのエナンチオマー類の分離。

【0117】工程は偏光性補助試薬としてD-(+)-酒石酸を用いる実施例B（方法II/a）と同様であるか、または工程は下記の如くであった：（実施例B、方法II/aからの）〔1S, 6R〕-L-酒石酸-8-ベンジル-7,9-ジオキソ-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンからの母液および洗浄液と一緒に濃縮し、残渣を水中に加え、そして溶液をトルエンで3回抽出した。トルエン相を廃棄した。水相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で7-8のpHが得られるまで処理し、次に塩化メチレンで4回抽出した。一緒にした塩化メチレン相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮した。

【0118】収量：14.4 g（最初に使用したラセミ体シス-8-ベンジル-7,9-ジオキソ-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンの理論値の60%）。

【0119】

〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> = -4.5° (c = 5, エタノール)。

【0120】

実施例B（方法II/a）と同様にして、8.6 g（57ミリモル）のD-(+)-酒石酸を用いて14.4 g（59ミリモル）のこれらを120 mlのエタノールから結晶化させた。

【0121】収量：8.9 g（理論値の77%）の〔1S, 6R〕-L-酒石酸-8-ベンジル-7,9-ジオキソ-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナン。

【0122】

〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> = -46.2° (c = 0.5, 1N HCl)。

【0123】

エタノール/グリコールモノメチルエーテル混合物からの再結晶化後に、さらに精製が行われた。

【0124】

〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> = -59.3° (c = 0.5, 1N HCl)。

【0125】

5.0 g（12.7ミリモル）のこの方法で得られたジアステレオマー的に純な酒石酸を実施例B、方法II/a、に記されている如くして遊離アミンに転化させた。

【0126】収量：3.0 g（理論値の96%）の〔1S, 6R〕-8-ベンジル-7,9-ジオキソ-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナン、

融点：60—61℃、

〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> = -22.2° (c = 5, エタノール)。

10 【0127】

クロロ蟻酸メンチルを用いる誘導化後に、ガスクロマトグラフィーにより96.6% eeのエナンチオマー過剰量が測定された。

【0128】b) 〔1S, 6R〕-8-ベンジル-7,9-ジオキソ-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンから〔S, S〕-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンへの還元

工程は実施例B（方法II、b）と同様であったが、出発物質として〔1S, 6R〕-8-ベンジル-7,9-ジオキソ-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを使用した。

【0129】処理後に得られた粗製生成物はクロロ蟻酸メンチルを用いる誘導化後に〔S, S〕-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンであることが証明された。このようにして還元中にラセミ化が観察された。

【0130】2) 〔S, S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナン

30 28.4 g（0.131モル）の〔S, S〕-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを90℃および90バーにおいて5時間あたり5.8 gの活性炭（5%）上で190 mlのメタノール中で水素化した。次に触媒を吸引濾別し、メタノールで洗浄し、そして濾液を回転蒸発器上で濃縮した。残渣を分別により蒸留した。

【0131】収量：15.0 g（理論値の90.5%）の〔S, S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナン、

40 沸点：44—59℃/0.18ミリバー、

〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> = -2.29°（未希釈）。

【0132】

ee > 99%（モッシャー試薬を用いる誘導化後にガスクロマトグラフィーにより測定された）。

【0133】方法V：3.75 g（25ミリモル）のL-(+)-酒石酸を最初に50 mlのジメチルホルムアミド中に80℃において加え、そして10.82 g（50ミリモル）のシス-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを15 mlのジメチルホルムア

47

ミド中溶液状で滴々添加した。混合物に〔R,R〕-L-酒石酸-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノナンの種結晶を加え、そして約72℃において1時間攪拌して種結晶生成を完了させた。次にこれを15℃に冷却し、結晶を吸引濾別し、そして各回毎に13mlのジメチルホルムアミドで2回洗浄した。一緒にした濾液を80℃に加熱し、そしてさらに3.75g (25ミリモル)のL-(+)-酒石酸で処理した。透明溶液が生成するまで混合物をさらに119℃に加熱し、そして〔S,S〕-L-酒石酸-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノナンの種結晶を加えながら再び室温にゆっくり冷却した。結晶を吸引濾別し、ジメチルホルムアミド、2-メトキシエタノールおよびエタノールで連続的に洗浄し、そして空气中で乾燥した。

【0134】収量：9.59g、

融点：188-192℃。

【0135】結晶を95mlの80%強度エタノールから再結晶化させた。8.00gの112-118℃において発泡を伴って融解する〔S,S〕-L-酒石酸-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノナン三水塩が得られ、次にそれは再び固化し、そして再び199-201℃において融解した。

【0136】

$[\alpha]^{25} = +4.5^\circ$  (c=1, 水)。

【0137】

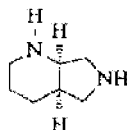
ee: 98.0% (クロロリン酸メンチルを用いる誘導化後にガスクロマトグラフィーにより測定された)。

【0138】実施例B

〔R,R〕-2,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノナン

【0139】

【化28】



【0140】1) 〔R,R〕-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノナン

方法I: 実施例A、方法IIに従い得られた〔R,R〕-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノナン (49.2g) をジメチルホルムアミドおよびメトキシエタノールで洗浄し、そして300mlのメトキシエタノールから結晶化させた。45.6gのエナンチオマー的に純粋な〔R,R〕-L-酒石酸-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノナンが得られた (クロロリン酸メンチルを用いる誘導化後にガスクロマトグラフィーにより測定されてエナンチオマー純度)。融点：121-124℃、

48

$[\alpha]^{25} = +22.3^\circ$  (c=1, H<sub>2</sub>O)。

塩 (44.5g) を実施例A、方法Ibに記されている如くして遊離塩基に転化させた。20.2gの〔R,R〕-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノナンが得られた。

【0141】沸点：107-111℃/0.04ミリバール

$[\alpha]^{25} = -17.5^\circ$  (未希釈)。

【0142】

方法II:

a) 〔1R,6S〕-8-ベンジル-7,9-ジオキソ-2,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノナンを与えるためのシス-8-ベンジル-7,9-ジオキソ-2,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノナンの分離

三首フラスコ中で24.1g (98.8ミリモル)のシス-8-ベンジル-7,9-ジオキソ-2,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノナンを410mlのエタノールおよび25mlのアセトニトリルの混合物の中で攪拌しながら加熱還流した。14.8g (98.8ミリモル)のL-(+)-酒石酸を次に一度に加えた。全ての酒石酸が完全に溶解した後に初めて加熱を停止したが、フラスコは油浴中に置かれていた。溶液がもはや沸騰しなくなるまで系を冷却した時に、攪拌器を停止した。結晶化および種結晶の添加を50℃の温度において行った。一夜攪拌しそして室温に冷却した後に、沈殿した結晶を吸引濾別し、少量のエタノール/石油エーテル (1:1) で洗浄し、そして80℃で2時間乾燥した。

【0143】収量：9.8g (理論値の50%)の〔1R,6S〕-L-酒石酸-8-ベンジル-7,9-ジオキソ-2,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノナン、  
 $[\alpha]^{25} = +47.7^\circ$  (c=0.5, 1N HCl)。

【0144】

該化合物をエタノールおよびグリコールモノメチルエーテルの混合物から2回再結晶化させることによりさらに精製することができた。

【0145】

$[\alpha]^{25} = +58.6^\circ$  (c=0.5, 1N HCl)。

【0146】

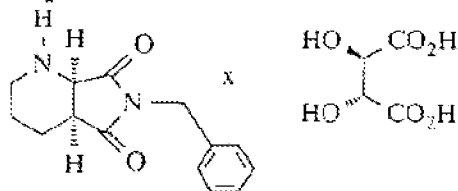
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 7.22-7.35 (2m, 2H, アリール-H); 4.55 (s, 2H, ベンジル-CH<sub>2</sub>); 4.28 (s, 2H, 酒石酸-CH); 3.91 (d, 1H, 1-CH); 2.97 (dd, 1H, 6-CH); 2.53-2.66 (m, 2H, 3-CH<sub>2</sub>); 1.78および1.68 (2m, 2H, 5-CH<sub>2</sub>); 1.42および1.28 ppm (2m, 2H, 4-CH<sub>2</sub>)。

【0147】C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (394)

計算値: C 54.4, H 5.6, N 7.1, O 32.5  
 実測値: C 54.7, H 5.8, N 7.1, O 32.4  
 無水構造の測定はX-線構造分析により行われた。

【0148】

【化29】



【0149】3.6 g (9.1ミリモル)のこの方法で得られたジアステレオマー的に純粋な酒石酸塩を水中に溶解させて塩基を遊離させ、そして7-8のpHが得られるまで飽和炭酸水素ナトリウム溶液で処理した。水溶液を各回毎に20mlの塩化メチレンで4回抽出した。一緒にした塩化メチレン相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮した。

【0150】収量: 2.2 g (理論値の99%)の(1R, 6S)-8-ベンジル-7,9-ジオキサ-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン、

融点: 60-61℃、

$[\alpha]_D^{25} = +21.8^\circ$  (c=5, エタノール)。

【0151】

クロロ蠟酸メンチルを用いる誘導化後にガスクロマトグラフィーにより、93.8% eeのエナンチオマー過剰量が測定された。

【0152】b) (1R, 6S)-8-ベンジル-7,9-ジオキサ-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナンから(R,R)-8-ベンジル-7,9-ジオキサ-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナンへの還元加熱されたフラスコ中で、0.34 g (9ミリモル)の水素化アルミニウムリチウムをN<sub>2</sub>下で18mlの無水テトラヒドロフラン中に加え、そして0.73 g (3ミリモル)の(1R, 6S)-8-ベンジル-7,9-ジオキサ-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナンを3mlの無水テトラヒドロフラン中溶液状で滴々添加した。混合物を次に還流縮合を伴いながら16時間にわたり沸騰させた。10mlのテトラヒドロフラン中の0.34mlの水、0.34mlの10%強度水酸化ナトリウム溶液および1.02mlの水の滴々添加により処理を行った。沈澱を吸引濾別し、テトラヒドロフランで洗浄し、そして濾液を濃縮した。0.7 gの粗製(R,R)-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナンが残った(CC純度: 99%)。

【0153】クロロ蠟酸メンチルを用いるエナンチオマー純度のガスクロマトグラフィー測定中にラセミ化を測定することはできなかった。

【0154】2) (R,R)-2,8-ジアザビシクロ

[4.3.0]ノナン

19.4 g (0.09モル)の(R,R)-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナンを実施例A、2の工程に従い水素化した。

【0155】収量: 9.61 g (85%)の(R,R)-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン、  
 沸点: 45-58℃/0.08ミリバール、  
 $[\alpha]_D^{25} = +2.30^\circ$  (未希釈)。

【0156】

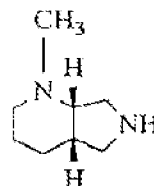
実施例C

(S,S)-2-メチル-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン

1) (S,S)-8-ベンジル-2-メチル-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン

【0157】

【化30】



【0158】43.2 g (0.2ミリモル)の(S,S)-8-ベンジル-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナンを20mlの37%ホルムアルデヒド溶液、40mlの水および24gの酢酸で処理し、そして混合物を2gの活性炭上のパラジウム(5%)上で20℃および20バールにおいて10時間にわたり水素化した。次に触媒を吸引濾別し、濾液を炭酸カリウムを用いてアルカリ性とし、そして生成物をターシャリーブチルメチルエーテルで抽出した。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、混合物を濃縮しそして残渣を真空中で蒸留した。

【0159】収量: 14.8 g、

沸点: 114-124℃/0.14ミリバール。

【0160】2) (S,S)-2-メチル-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン

12.9 g (56ミリモル)の(S,S)-8-ベンジル-2-メチル-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナンを1.1gの活性炭上のパラジウム(5%)の上で90℃および90バールにおいて90mlのメタノール中で水素化した。次に混合物を濾過し、濾液を回転蒸発器上で濃縮し、そして残渣を真空中で蒸留した。

【0161】収量: 5.5 gのエナンチオマー的に純粋な(S,S)-2-メチル-2,8-ジアザビシクロ

[4.3.0]ノナン(モッシャー試薬を用いる誘導化により測定)、

沸点: 78-81℃/1.4ミリバール。

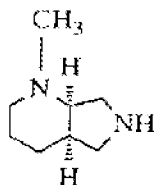
【0162】実施例D

(R,R)-2-メチル-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン

## 3.0] ノナン

【0163】

【化31】



【0164】該化合物は、43.2 g (0.2モル) の [R,R]-2-メチル-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナンから出発して実施例Cに記されている操作指示により、製造された。

【0165】収量：4.9 g の [R,R]-2-メチル-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン (モッシャー試薬を用いる誘導化により測定)。

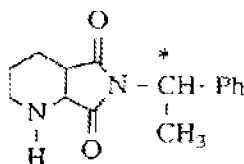
沸点：30-33℃/0.12ミリバール。

## 【0166】実施例E

シス-7,9-ジオキソ-8-([1S]-1-フェニル-エチル)-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン

【0167】

【化32】



【0168】1) N-([1S]-1-フェニル-エチル)ピリジン-2,3-ジカルボキシイミド

74.5 g (0.5モル) の無水ピリジン-2,3-ジカルボン酸を最初に20℃において500mlのジオキサン中溶液に加え、そして60.5 g (0.5モル) のS-(1-1-フェニル-エチル)アミンを滴々添加すると、温度が33℃に上昇した。混合物をさらに1時間攪拌し、次に回転蒸発器上で濃縮し、そして残存溶媒を40℃/0.1ミリバールにおいて除去した。残渣を245 g (2.4モル) の無水酢酸中に加え、溶液を4.9 g (0.06モル) の無水酢酸ナトリウムで処理し、そして100℃で1時間攪拌した。冷却後に、混合物を良く攪拌しながら1 gの氷水上に注ぎ、沈澱を吸引濾別し、冷水およびヘキサンで洗浄しそして空气中で乾燥した。粗製生成物(114 g、融点：112-114℃)を285 mlのメタノールから再結晶化させた。

【0169】収量：96.3 g (76%)、

融点：115-117℃、

〔α〕<sub>D</sub><sup>25</sup> = -46.9° (c=2、エタノール)。

【0170】

2) シス-7,9-ジオキソ-8-([1S]-1-フェニル-エチル)-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン

## 0] ノナン

79.7 g (0.316モル) のN-([1S]-1-フェニル-エチル)ピリジン-2,3-ジカルボキシイミドを10 gの活性炭上のパラジウム(5%強度)の上で90℃/100バールにおいて600mlのテトラヒドロフラン中で水素化した。水素吸収の完了後に触媒を濾別し、そして濾液を完全に濃縮した。83.7 gの粘性残渣が得られた。

【0171】純度：95%強度、

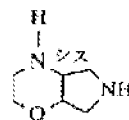
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : 1.4-1.7 (m, 3H) ; 1.82および1.83 (2d, 3H) ; 1.9-2.05 (m, 1H) ; 2.28 (広いs, 1H) ; 2.54-2.86 (m, 3H) ; 3.77 (d, 1H) ; 5.39 (q, 1H) ; 7.24-7.48 ppm (m, 5H)。

## 【0172】実施例F

シス-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン

【0173】

【化33】



【0174】1) トランス-1-ベンゾイル-3-プロモ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-ピロリジン

95 g (0.55モル) の1-ベンゾイル-3-ピロリリンを380 gのエチレングリコール中に溶解させ、そして101 g (0.57モル) のN-プロモ琥珀酸イミドを5 gずつ2時間にわたり加えた。次に混合物を室温で一晩攪拌し、水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥しそして濃縮した。残渣(188 g)をシリカゲル上で酢酸エチルを用いてクロマトグラフィーにかけた。

【0175】収量：136.5 g (理論値の78%)、GCによる純度：99%。

【0176】2) トランス-1-ベンゾイル-3-プロモ-4-(2-トシルオキシエトキシ)ピロリジン

92 g (0.239モル) のトランス-1-ベンゾイル-3-プロモ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-ピロリジン、32 g (0.316モル) のトリエチルアミンおよび1 gの4-ジメチルアミノピリジンを750 mlのトルエン中に溶解させ、そして450 mlのトルエン中の60 g (0.31モル) の塩化トシルを滴々添加した。混合物を室温で2日間攪拌し、水を加え、水相を分離し、そしてトルエンで抽出した。トルエン溶液を10%強度塩酸で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮し、残渣を酢酸エチル中に溶解させ、そして溶液をシリカゲルを通して濾過した。濾液を濃縮した。

【0177】収量：125 g (理論値の91%)。

【0178】薄層クロマトグラフィーは均質な化合物を示した。

【0179】3) シス-8-ベンゾイル-5-ベンジル-2-オキサー-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナン

124g (0.265モル) のトランス-1-ベンゾイル-3-プロモ-4-(2-トシロキシエトキシ)ピロリジンを還流下で86g (0.8モル) のベンジルアミンと共に1.5リットルのキシレン中で一夜加熱し、ベンジルアミンの塩類を吸引濾別し、そして濾液を濃縮した。

【0180】粗収量: 91.2g。

【0181】4) シス-5-ベンジル-2-オキサー-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナン

91g (0.265モル) のシス-8-ベンゾイル-5-ベンジル-2-オキサー-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを還流下で200mlの濃塩酸および140mlの水と共に一夜加熱した。冷却後に、安息香酸を吸引濾別し、濾液を濃縮して量を半分とし、溶液を炭酸カリウムを用いてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、抽出物を炭酸カリウム上で乾燥し、濃縮し、そして残渣を蒸留した。

【0182】収量: 30.7g (理論値の48.8%)、沸点: 134-142℃/0.6ミリバール、GCによる純度: 92%。

【0183】5) シス-2-オキサー-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナン二塩酸塩

180mlのエタノール中の26g (0.11モル、92%強度) のシス-5-ベンジル-2-オキサー-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンおよび19mlの濃塩酸を3gのパラジウム/活性炭(10%Pd)の中で100℃および100バールにおいて水素化した。触媒を吸引濾別し、濾液を濃縮し、そして分離した結晶を乾燥器中で五酸化燐の上で乾燥した。

【0184】収量: 17.1g (理論値の77%)、融点: 244-250℃。

#### 【0185】実施例C

シス-5-ベンジル-2-オキサー-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンのエナンチオマー類の分離

150.1g (1モル) のD-(+)-酒石酸を700mlのエタノール中に60-65℃において加え、そして218.3g (1モル) のシス-5-ベンジル-2-オキサー-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを300mlのエタノール中溶液状で滴々添加した。溶液が曇り始めるまで混合物を次にゆっくりと約49℃まで冷却し、そして前記の実験で得られた1R,6S-D-酒石酸-5-ベンジル-2-オキサー-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンの結晶を種結晶として加え、種結晶を生成させるためにこの温度において30分間攪拌し、そして次に0-3℃にゆっくりと冷却した。吸引濾

別後に、固体を0℃に冷却されている200mlのエタノールおよび100mlのメタノールの混合物で洗浄し、次に毎回毎に300mlのエタノールで3回洗浄し、そして次に生成物を空気中で乾燥した。

【0186】収量: 160.3gの1R,6S-酒石酸-5-ベンジル-2-オキサー-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナン (理論値の87%)、

融点: 174.5-176.5℃、

ee>97% (1-フェニル-エチル-イソシアネートを用いる誘導化およびHPLC分析後)、

〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup>=+24.0° (c=1, メタノール)。

【0187】

156.9gの1回目の結晶を1,500mlのメタノールから再結晶化させた。

収量: 140.0g (回収率89%)、

融点: 176-177℃、

〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup>=+25.2° (c=1, メタノール)。

【0188】

1回目の結晶化からのメタノール性母液を回転蒸発器上で濃縮した。シロップ状残渣(236g)を500mlの水中に溶解させ、250mlの6N水酸化ナトリウム溶液を用いてpH12-13に調節し、毎回毎に350mlのトルエンで3回抽出し、抽出物を炭酸ナトリウム上で乾燥し、そして真空中で濃縮した。ガスクロマトグラフィー検査によると97%のシス-5-ベンジル-2-オキサー-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを含有している113.1gの褐色油である残渣を精製せずに1S,6R-エナンチオマーの製造用に使用した。

【0189】113.1g (0.518モル) の粗濃縮された1R,6S-5-ベンジル-2-オキサー-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを155mlのメタノール中に溶解させ、そして77.8g (0.518モル) のL-(+)-酒石酸の363mlのメタノール中沸騰溶液に滴々添加した。滴々添加中に結晶マグマが徐々に生成した。混合物を60℃において1時間攪拌し、そして次に2時間にわたり0℃にゆっくり冷却した。結晶を吸引濾別し、0℃に冷却されているエタノールおよびメタノールの2:1混合物で洗浄し、そして次にエタノールで3回洗浄した。次に生成物を空気中で乾燥した。

【0190】収量: 145.5gの1S,6R-L-酒石酸-5-ベンジル-2-オキサー-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナン (理論値の79%)、

融点: 174.5-176.5℃、

ee>97% (1-フェニル-エチルを用いる誘導化およびHPLC分析後)、

〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup>=-24.0° (c=1, メタノール)。

【0191】

エナンチオマー的に純粋な塩基類の分離: 144 g (0.39モル)の1S, 6R-酒石酸-5-ベンジル-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを250mlの水中に溶解させ、そして175ml (1.05モル)の6N水酸化ナトリウム溶液を加えた。沈殿した油を500mlのトルエン中に加え、有機相を分離し、そして水相を各回毎に250mlのトルエンを用いてさらに3回抽出した。一緒にした有機相を炭酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、そして回転蒸発器上で濃縮した。残渣を20cmビグラーカラムを通して高真空下で蒸留した。

【0192】収量: 81.6 g (理論値の96%)の1S, 6R-5-ベンジル-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナン、  
沸点: 120-139℃/0.04-0.07ミリバール、  
純度: ガスクロマトグラフィーにより測定されて100%、  
密度:  $\delta = 1.113 \text{ g/ml}$ 、  
[ $\alpha$ ]  $^{25}_D = -60.9^\circ$  (未希釈)。

【0193】

蒸留残渣: 0.12 g。

【0194】同じ方法で、76.0 g (理論値の93%)の1R, 6S-5-ベンジル-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンが139.2 g (0.376モル)の1R, 6S-酒石酸-5-ベンジル-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンから得られた。

【0195】

[ $\alpha$ ]  $^{25}_D = +61.2^\circ$  (未希釈)。

【0196】

シス-5-ベンジル-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンに関して記されているエナンチオマー類の分離をトランス-5-ベンジル-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを用いて同様にして実施して、R, R-およびS, S-5-ベンジル-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを与えることもできた。

【0197】実施例H

1) 3S, 4S-4-アシルオキシ-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸ターシャリーブチル 16.5 g (0.55モル)の80%強度NaHを最初に500mlの無水ジオキサン中に加え、そして無水ジオキサン中に熱時に溶解されている107.5 g (0.53モル)のS, S-ジヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸ターシャリーブチル (ドイツ公告明細書3, 403, 194)の溶液を60℃において滴々添加した。混

合物を60℃において1時間攪拌し、そして次に64 g (0.53モル)の臭化アリルを滴々添加した。次に混合物を60℃において3時間攪拌した。それを濃縮し、そして残渣を200mlの水および600mlのメタノールの中に溶解させた。溶液を各回毎に200mlのペンタンで3回抽出し、メタノールを回転蒸発器上でストリップングさせ、残渣を200mlの水で希釈し、そして混合物を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン溶液をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮し、そして残渣をターシャリーブチルメチルエーテル (200ml) 中に溶解させた。9gの出発物質 (44ミリモル) が一夜で結晶化した。エーテル溶液を濃縮し、そして蒸留した。

【0198】収量: 83 g (回収された出発物質およびジアリルエーテルに関して理論値の80%)、  
沸点: 149℃/0.7ミリバール-159℃/0.9ミリバール。

【0199】蒸留物は5%の出発物質および4%のジアリルエーテルを含有していた。

【0200】ペンタン抽出物は17gの15%の希望する生成物および84%のジアリルエーテルの混合物を生成した。

【0201】

[ $\alpha$ ]  $^{25}_D = -10.5^\circ$  (c=1, メタノール)。

【0202】

2) 3S, 4S-3-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸ターシャリーブチル

64 g (0.24モル, 91%強度)の80%強度3S, 4S-4-アシルオキシ-3-ジヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸ターシャリーブチルを250mlのメタノール中に溶解させ、0℃に冷却し、そしてヨウ化カリウム溶液を含有している連結されている洗浄瓶がオゾンの発生を示すまでオゾン溶液に通し、そしてこのようにして反応が完了した。オゾンの残渣を窒素流を用いて処理し、次に生じたオゾン酸を0℃において1gずつ加えられた18gの水素化ホウ素ナトリウムを用いて0℃において還元した。次に混合物を室温で一夜攪拌し、濃縮し、残渣を水で希釈し、混合物を20gの炭酸カリウムで処理し、そして各回毎に100mlの塩化メチレンで5回抽出した。有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮した。

【0203】収量: 65.8 g (理論値の100%)。

【0204】生成物はガスクロマトグラフィーによると91%強度であった。

【0205】

[ $\alpha$ ]  $^{25}_D = -15.2^\circ$  (c=0.97, メタノール)。

【0206】

3) 3S, 4S-1-ターシャリーブトキシカルボニ

57

ルー3-トシルオキシ-4- (2-トシルオキシエトキシ) -ピロリジン

2.7 g (10ミリモル、91%強度) の3S, 4S-3-ヒドロキシ-4- (2-ヒドロキシエトキシ) -ピロリジン-1-カルボン酸ターシャリー-ブチルを最初に30mlの塩化メチレン中に加え、6mlの45%強度水酸化ナトリウム溶液および0.1gの塩化ベンジルトリエチルアンモニウムを加え、そして2.86 g (20ミリモル) のエチルトシルの10mlの塩化メチレン中溶液を次に冷却しながら滴々添加した。次に混合物を室温でさらに1時間攪拌し、20mlの水中に注ぎ、有機相を分離し、そして水相を塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮した。

【0207】収量: 5 g (理論値の90%)。

【0208】生成物は薄層クロマトグラフィーによると均質であった。

【0209】4) 1S, 6R-5-ベンジル-2-オキサ-5, 8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナン-8-カルボン酸ターシャリー-ブチル

87 g (156ミリモル) の3S, 4S-1-ターシャリー-ブトキシカルボニル-3-トシルオキシ-4- (2-トシルオキシエトキシ) -ピロリジンを還流下で58 g (0.54モル) のベンジルアミンと共に1リットルのキシレン中で一夜加熱した。混合物を冷却し、沈澱したベンジルアミンの塩類を吸引濾別し、そして残渣を濃縮した。

【0210】収量: 43 g (理論値の58%)。

【0211】生成物は薄層クロマトグラフィーによると均質であった。

【0212】5) 1S, 6R-5-ベンジル-2-オキサ-5, 8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナン 43 g (90ミリモル) の1S, 6R-5-ベンジル-2-オキサ-5, 8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナン-8-カルボン酸ターシャリー-ブチルを還流下で35mlの濃硫酸および35mlの水の中で二酸化炭素の発生が完了するまで加熱した。混合物を炭酸カリウムを用いてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、有機溶液をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮し、そして残渣を20cmビグラーカラムを通して2回蒸留した。

【0213】収量: 11.1 g (理論値の55%)、

沸点: 108-115℃/0.07ミリバール、

【α】<sub>D</sub><sup>20</sup> = -58.3° (未希釈)。

【0214】

#### 実施例 I

1) 3R, 4R-アリルオキシ-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸ターシャリー-ブチル

反応を実施例H1)と同様にして、R, R-3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸ターシャリー-ブチルを用いて行った。

58

【0215】沸点: 145℃/0.1ミリバール、  
【α】<sub>D</sub><sup>20</sup> = +9.5° (c = 1.0, メタノール)。

【0216】

生成物はガスクロマトグラフィーによると95%強度であった。

【0217】2) 3R, 4R-3-ヒドロキシ-4- (2-ヒドロキシエトキシ) -ピロリジン-1-カルボン酸ターシャリー-ブチル

反応を実施例H2)と同様にして、3R, 4R-アリルオキシ-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸ターシャリー-ブチルを用いて行った。

【0218】収量: 理論値の99% (0.175モルバッチ)、

【α】<sub>D</sub><sup>20</sup> = +16.5° (c = 0.94, メタノール)。

【0219】

3) 3R, 4R-1-ターシャリー-ブトキシカルボニル-3-トシルオキシ-4- (2-トシルオキシエトキシ) -ピロリジン

反応を実施例H3)と同様にして、3R, 4R-3-ヒドロキシ-4- (2-ヒドロキシエトキシ) -ピロリジン-1-カルボン酸ターシャリー-ブチルを用いて行った。

【0220】収量: 定量的 (0.11モルバッチ)、

4) 1R, 6S-5-ベンジル-2-オキサ-5, 8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナン-8-カルボン酸ターシャリー-ブチル

反応を実施例H4)と同様にして、3R, 4R-1-ターシャリー-ブトキシカルボニル-3-トシルオキシ-4- (2-トシルオキシエトキシ) -ピロリジンを用いて行った。

【0221】収量: 理論値の40% (0.1モルバッチ)。

【0222】5) 1R, 6S-5-ベンジル-2-オキサ-5, 8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナン

反応を実施例H5)と同様にして、1R, 6S-5-ベンジル-2-オキサ-5, 8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナン-8-カルボン酸ターシャリー-ブチルを用いて行った。

【0223】収量: 理論値の63% (40ミリモルバッチ)、

沸点: 120℃/0.06ミリバール。

【0224】生成物はガスクロマトグラフィーによると95%強度であった。

【0225】

【α】<sub>D</sub><sup>20</sup> = +58.5° (未希釈)。

【0226】



59

1) 1S, 6R-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ  
〔4. 3. 0〕ノナン二塩酸塩  
7. 5 g (34. 4ミリモル) の1S, 6R-5-ベンジ  
ル-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕  
ノナンを100℃および100バールにおいて1 gのバ  
ラジウム/活性炭(10%Pd)の上で200mlのエ  
タノール中で7mlの濃塩酸を添加しながら水素化し  
た。触媒を吸引濾別し、水で5, 6回洗浄した。水性濾  
液を濃縮すると、残渣が結晶化した。結晶をエタノール  
で充分飽和させ、吸引濾別し、そして空気中で乾燥し  
た。

【0227】収量: 4. 6 g (理論値の66. 5%)、  
融点: 233-235℃。

【0228】2) 1S, 6R-2-オキサー-5, 8-ジア  
ザビシクロ〔4. 3. 0〕ノナン  
59 g (0. 27モル) の1S, 6R-5-ベンジル-2  
-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕ノナン  
を120℃および120バールにおいてパラジウム/活  
性炭(10%Pd)の上で500mlのエタノール中で  
水素化した。触媒を吸引濾別し、濾液を濃縮し、そして  
残渣を蒸留した。

【0229】収量: 32. 9 g (理論値の95%)、  
沸点: 65℃/0. 03ミリバール、

回転:  $[\alpha]^{25} = +8. 2^\circ$  (未希釈)、

ee値:  $\geq 99. 5\%$  (モッシャー試薬を用いる誘導化  
後)。

#### 【0230】実施例K

1) 1R, 6S-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ  
〔4. 3. 0〕ノナン二塩酸塩  
反応を実施例J1)と同様にして、1R, 6S-5-ベン  
ジル-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4. 3.  
0〕ノナンを用いて行った。

【0231】収量: 理論値の77% (23. 8ミリモル  
バッチ)、  
融点: 230-232℃。

#### 【0237】

2) 1R, 6S-8-トシル-2-オキサー-5, 8-ジア  
ザビシクロ〔4. 3. 0〕ノナン  
13 g (33. 6ミリモル) の1R, 6S-5-(1R-  
フェニルエチル)-8-トシル-2-オキサー-5, 8-  
ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕ノナンを100℃および1※

回転:  $[\alpha]^{25} = +17. 5^\circ$  (c = 1. 21, CHCl<sub>3</sub>)。

#### 【0239】

3) 1R, 6S-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ  
〔4. 3. 0〕ノナン二臭化水素酸塩  
7 g (24. 8ミリモル) の1R, 6S-8-トシル-2

60

\* 【0232】2) 1R, 6S-2-オキサー-5, 8-ジア  
ザビシクロ〔4. 3. 0〕ノナン  
反応を実施例J2)と同様にして、1R, 6S-5-ベン  
ジル-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4. 3.  
0〕ノナンを用いて行った。

【0233】収量: 理論値の93. 3% (1. 58モルバ  
ッチ)、

沸点: 63-65℃/0. 03ミリバール、

回転:  $[\alpha]^{25} = -8. 4^\circ$  (未希釈)、

ee値:  $\geq 99. 5\%$  (モッシャー試薬を用いる誘導化  
後)。

【0234】同様にして、1R, 6R-または1S, 6S  
-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕ノ  
ナンが得られた。

#### 【0235】実施例L

1R, 6S-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4.  
3. 0〕ノナン二臭化水素酸塩

1) 1R, 6S-5-(1R-フェニルエチル)-8-  
トシル-2-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4. 3.  
0〕ノナン

101. 8 g (0. 196モル) のトランス-3-プロモ  
-1-トシル-4-(2-トシルオキシエトキシ)-ピロ  
リジンおよび72 g (0. 584モル) のR-(+)-1  
-フェニルエチルアミンを900mlのキシレン中で還  
流下で一夜加熱した。冷却された溶液を2N水酸化ナト  
リウムで洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥し、乾燥剤を除  
去し、そして溶媒を濃縮した。冷却すると、結晶が残渣  
から沈殿し、それを吸引濾別し、そして750mlの石  
油エーテルおよび200mlのn-ブタノールの混合物  
から再結晶化させた。

【0236】収量: 15 g (理論値の39. 6%の光学  
的に純粋な物質)、

融点: 188℃。

回転:  $[\alpha]^{25} = +103. 7^\circ$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)。

※00バールにおいて2. 5 gのパラジウム/活性炭(1  
0%Pd)の上で200mlのエタノール中で水素化し  
た。触媒を吸引濾別し、濾液を濃縮し、そして残渣を3  
0mlのトルエンから再結晶化させた。

【0238】収量: 7. 5 g (理論値の79%)、  
融点: 160-161℃、

-オキサー-5, 8-ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕ノナン  
を25mlの水酢酸中33%強度臭化水素溶液に溶解さ  
せ、5 gのフェノールを加え、そして混合物を室温で一  
夜攪拌した。それをジイソプロピルエーテルで希釈し、  
結晶化した塩を吸引濾別し、そして空気中で乾燥した。

61

【0240】収量：5.5 g。

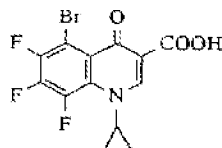
【0241】モッシャー試薬を用いる誘導化およびガスクロマトグラフィー分析は、1種の検出可能なエナンチオマーだけを示した（ $ee \geq 99.5\%$ ）。

## 【0242】実施例M

5-ブロモ-1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

【0243】

【化34】



【0244】1) 塩化2-ブロモ-3,4,5,6-テトラフルオロベンゾイル

365 g (1.33 mol) の2-ブロモ-3,4,5,6-テトラフルオロ安息香酸〔テトラヘドロン (Tetrahedron)、23, 4719 (1967)〕を2リットルの塩化チオニル中に加え、そして混合物を還流下で11時間にわたり気体の発生が停止するまで加熱した。過剰の塩化チオニルを真空中でストリッピングさせ、そして残渣を蒸留した。

【0245】収量：330 g (理論値の85%)、沸点：81-85℃/3-5ミリバー。

【0246】2) (2-ブロモ-3,4,5,6-テトラフルオロベンゾイル) マロン酸ジエチル

15.9 g (0.167 mol) の塩化マグネシウムを150 ml の無水アセトニトリル（ゼオライト上で乾燥された）中に加え、そして26.9 g (0.167 mol) のマロン酸ジエチルを冷却しながら滴下した。混合物を0℃に冷却し、46 ml (33.7 g = 0.33 mol) のトリエチルアミンを滴々添加し、そして混合物を30分間撹拌した。次に48.9 g (0.168 mol) の塩化2-ブロモ-3,4,5,6-テトラフルオロベンゾイルを滴々添加し、混合物を0℃でさらに1時間撹拌し、そして一夜にわたり室温にした。それを100 ml の5N塩酸で処理し、塩化メチレンを用いて3回抽出し、抽出物を $Na_2SO_4$ を用いて乾燥し、そして真空中で濃縮した。

【0247】粗収量：62.7 g。

【0248】3) (2-ブロモ-3,4,5,6-テトラフルオロベンゾイル) -酢酸エチル

60 g の粗製(2-ブロモ-3,4,5,6-テトラフルオロベンゾイル) マロン酸ジエチルを150 ml の水中に加え、0.6 g の4-トルエンスルホン酸で処理し、そして混合物を還流下で6時間にわたり加熱した。それを塩化メチレンで抽出し、抽出物を水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ を用いて乾燥し、そして濃縮した。

62

【0249】粗収量：46 g、

沸点（バルブ管中で試料蒸留）：150-160℃

（炉）/3ミリバー、

質量スペクトル： $m/e$  342 ( $M^+$ )、297 ( $M^+ - OC_2H_5$ )、263 ( $M^+ - Br$ )、257、255 ( $M^+ - CH_2CO_2C_2H_5$ )、235 (263-28)。

【0250】4) 2-(2-ブロモ-3,4,5,6-テトラフルオロベンゾイル)-3-エトキシアクリル酸エチル

45 g の粗製(2-ブロモ-3,4,5,6-テトラフルオロベンゾイル)-酢酸エチルを32.2 g (0.31 mol) の無水酢酸および28.4 g (0.19 mol) のオルト酢酸トリエチルの中に加え、そして混合物を還流下で2時間加熱した。過剰の試薬を最初に真空中でそして次に高真空中でストリッピングさせ、そして粗製生成物を次の段階で反応させた。

【0251】粗収量：50.7 g。

【0252】5) 2-(2-ブロモ-3,4,5,6-テトラフルオロベンゾイル)-3-シクロプロピルアミノアクリル酸エチル

氷冷しながら、50.7 g の段階4)からの粗製生成物を90 ml のエタノール中で8.6 g (0.15 mol) のシクロプロピルアミンで滴々処理し、混合物を室温で撹拌し、一夜放置し、再び良く冷却し、結晶を吸引濾別し、冷エタノールで洗浄し、そして乾燥した。

【0253】収量：29 g (4段階にわたり42%)、融点：103-105℃（エタノールから）。

【0254】6) 5-ブロモ-1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチル

28 g (68 ミリモル) の2-(2-ブロモ-3,4,5,6-テトラフルオロベンゾイル)-3-シクロプロピルアミノアクリル酸エチルを6.9 g (164 ミリモル) と共に88 ml のDMF中で還流下で6時間にわたり加熱した。混合物を冷却後に水中に注ぎ、そして沈殿した沈殿（赤色）を吸引濾別し、大量の水で洗浄し、そして再循環空気炉中で80℃で乾燥した。

【0255】粗収量：27.3 g、

融点：150-175℃、

グリコールモノメチルエーテルからの再結晶化後、

融点：187-191℃。

【0256】7) 5-ブロモ-1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

26.7 g (68 ミリモル) の粗製5-ブロモ-1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルを165 ml の酢酸、110 ml の水および18 ml の濃硫酸の混合物中に加え、そして還流下で2時間加熱した。

冷却した反応混合物を氷水中に注ぎ、沈澱した沈澱を吸引濾別し、大量の水で洗浄し、そして再循環空気炉中で80℃において乾燥した。

【0257】収量：19.7g（理論値の80%）、  
融点：208-210℃（分解を伴う）、  
グリコールモノメチルエーテルからの再結晶化後、  
融点：212-214℃（分解を伴う）、  
NMR <sup>1</sup>H (DMSO)：8.73s (C-2における1H)、4.16m (1H, シクロプロピル)、1.2m (4H, シクロプロピル) [ppm]。

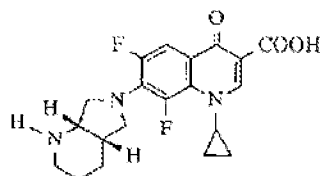
【0258】質量スペクトル：m/e 361 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O)、317 (M-CO<sub>2</sub>)、41 (100%, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)。

【0259】最終的化合物の製造

実施例1

【0260】

【化35】



【0261】A. 1-シクロプロピル-7-((S,S)-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

141.5g (0.5モル) の1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を69.25g (0.55モル) の(+)-[S,S]-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン (ee 99.5%, GC 99.8%強度) と共に1500mlのアセトニトリルおよび750mlのジメチルホルムアミドの混合物中で55g (0.5モル) の1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンの存在下で還流下で1時間加熱した。懸濁液を冷却し、沈澱を吸引濾別し、水で洗浄し、そして次に1リットルの水 (pH 7) と共にさらに攪拌した。生成物を吸引濾別し、そして再循環空気炉中で60℃において乾燥した。

【0262】収量：163.4g（理論値の84%）、  
融点：249-251℃（分解を伴う）。

【0263】B. (一)-1-シクロプロピル-7-((S,S)-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩

6.0g (15.4ミリモル) の1-シクロプロピル-7-((S,S)-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を40mlの半濃縮された塩酸中に60℃において溶解させ、そして塩酸塩の溶液を濾過した。濾液を半分濃縮し、水中で冷

却し、そして40mlのエタノールで処理した。黄色結晶を吸引濾別し、エタノールで洗浄し、そして高真空中で60℃において乾燥すると、色が薄くなった。5.51g（理論値の84%）の塩酸塩が得られ、それはすでに非常に純粋であった。

【0264】さらに精製するために、それを50mlの水中に熱の存在下で溶解させた。黄色溶液を5mlの半濃縮された塩酸で処理し、水中で冷却し、沈澱した結晶を吸引濾別し、エタノールで良く洗浄し、最初に室温でそして次に高真空中で100℃において乾燥した。

【0265】収量：4.64g（理論値の70.8%）、  
融点：324-325℃（分解を伴う）、  
TLC (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/17%強度水性アンモニア=30:8:1)：均質、R<sub>f</sub>値：0.3、

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -25.6° (c=0.5, H<sub>2</sub>O)。

純度 (HPLC)：99.4%強度。

【0266】C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · HCl (425.5)

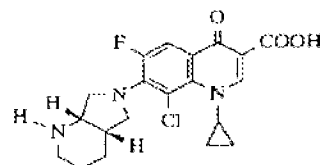
計算値：C 56.4, H 5.2, N 9.9, Cl 18.3

実測値：C 56.3, H 5.4, N 9.8, Cl 18.3

実施例2

【0267】

【化36】



【0268】A. 8-クロロ-1-シクロプロピル-7-((S,S)-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

下記寸法の2パッチを平行に実験しそして一緒に処理した。

【0269】170g (0.6モル) の8-クロロ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を84g

(0.67モル) の(+)-[S,S]-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナンと共に1.8リットルのアセトニトリル/900mlのジメチルホルムアミドの混合物中で99g (0.88モル) の1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO) の存在下で還流下で1時間加熱した (内部温度：90.5℃)。黄色溶液を冷却し、そして種結晶 (濃縮された5mlの試料から得られた。残渣をアセトニトリルと共に攪拌した) で処理した。混合物を約3℃において2時間攪拌し、そして両方のパッチから沈澱した沈澱を急速に吸引濾別し、アセトニトリルで洗浄し、そして1.5リットルの氷水中に加えた。最初の薄い良く攪拌できる懸濁液は約10

分後にあまり攪拌できなくなり、それをさらに150mlの水で希釈した。沈澱を吸引濾別し、水で洗浄し、そして再循環空気炉中で80℃において乾燥した。

【0270】収量：402g（理論値の82.7%）、薄黄色の生成物、

融点：193-196℃（分解を伴う）。

【0271】Rf値（シリカゲル；塩化メチレン/メタノール/17%強度水性NH<sub>3</sub>=30:8:1）：0.4。

【0272】B. 8-クロロ-1-シクロプロピル-7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩

13.1g（32ミリモル）の8-クロロ-1-シクロプロピル-7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を50mlの水中に懸濁させ、そして50mlの半濃縮された塩酸を添加しながら溶液状にした。混合物をガラスフリットを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮し、そして残渣を約300mlの無水エタノールと共に攪拌した。懸濁液を水中で冷却し、沈澱を吸引濾別し、エタノールで洗浄し、最初に室温でそして次に100℃において真空中で乾燥した。

【0273】収量：13.4g（理論値の93.8%）、

融点：328-330℃（分解を伴う）、

Rf値（シリカゲル、塩化メチレン/メタノール/17%強度水性NH<sub>3</sub>=30:8:1）：0.4、

純度（HPLC）：99.9%強度、

〔α〕<sub>D</sub><sup>24</sup>=-164.4°（c=0.45、H<sub>2</sub>O）、

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>・HCl（442.3）

計算値：C54.3、H5.0、N9.5、Cl6.0

実測値：C54.3、H5.0、N9.5、Cl6.0

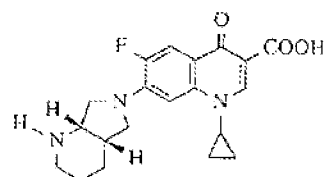
C. 同様に、例えば下記の塩類を製造することでもきた：8-クロロ-1-シクロプロピル-7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸メタンスルホン酸塩、8-クロロ-1-シクロプロピル-7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸トルエンスルホン酸塩、8-クロロ-1-シクロプロピル-7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸硫酸塩、8-クロロ-1-シクロプロピル-7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-

3-キノリンカルボン酸酢酸塩、8-クロロ-1-シクロプロピル-7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸乳酸塩、8-クロロ-1-シクロプロピル-7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸クエン酸塩、8-クロロ-1-シクロプロピル-7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エンボン酸塩（embonate）。

【0274】実施例3

【0275】

【化37】



【0276】実施例1と同様に、1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を用いて下記のものが得られた。

A. 1-シクロプロピル-7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

融点：256-258℃（分解を伴う）。

【0277】B. 1-シクロプロピル-7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩、

融点：>320℃（分解を伴う）、

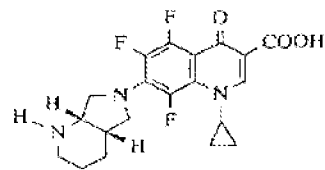
〔α〕<sub>D</sub><sup>25</sup>=-90.6°（c=0.48、H<sub>2</sub>O）。

【0278】

実施例4

【0279】

【化38】



【0280】A. 6g（20ミリモル）の1-シクロプロピル-5,6,7,8-テトラフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を2.7g（21.4ミリモル）の(+)-〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンと共に40mlのアセト

ニトリル/20mlのN-メチルピロリドン中で2.2g(20ミリモル)の1,4-ジアザビシクロ[4.3.0]オクタンの存在下で還流下で1時間加熱した。得られた懸濁液を冷却し、沈澱を吸引濾別し、アセトニトリルで洗浄し、そして100℃/12ミリバールにおいて乾燥した。

【0281】収量:6.7g(理論値の82.3%)の1-シクロプロピル-7-([S,S]-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ール)-5,6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

融点:257-259℃(分解を伴う)、

グリコールモノメチルエーテルからの再結晶化後、

融点:260-265℃(分解を伴う)。

【0282】B. 1.5g(3.7ミリモル)の段階Aからの生成物を6mlの1N塩酸中に加えた。短時間後に、塩酸塩が沈澱し、吸引濾別し、各回毎に5mlのエタノールで2回洗浄し、そして100℃/12ミリバールにおいて乾燥した。

【0283】収量:1.4g(理論値の85.7%)の1-シクロプロピル-7-([S,S]-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ール)-5,6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩、

融点:>310℃(分解を伴う)、

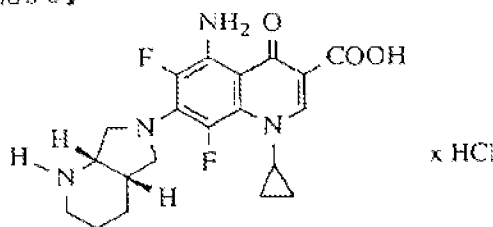
$[\alpha]^{25}_D = -27.2^\circ$  (c=0.5, H<sub>2</sub>O)。

【0284】

#### 実施例5

【0285】

【化39】



【0286】オートクレーブ中で5.2g(13ミリモル)の実施例4Aからの生成物を80mlのピリジン中の15mlの液体アンモニアで処理し、そして130℃に12時間加熱した。次に混合物を冷却し、オートクレーブを自然に冷まし、混合物を濃縮し、そして残渣を超音波浴中でアセトニトリルで処理した。未溶解の沈澱を吸引濾別し、残渣を約150mlの水中に熱の存在下で溶解させ、溶液を濾過し、10mlの半濃縮された塩酸を用いて塩酸塩を沈澱させ、吸引濾別し、そして再循環空気炉中で100℃において乾燥した。得られた生成物を100mlのグリコールモノメチルエーテル中に110-115℃において懸濁させ、そして38mlの半

濃縮された塩酸の添加により溶液状とした。溶液をガラスフリットを通して熱時に濾過し、冷却し、冷却された黄色結晶を吸引濾別し、エタノールで洗浄し、そして120℃/12ミリバールにおいて乾燥した。

【0287】収量:2.5g(理論値の44%)の5-アミノ-1-シクロプロピル-7-([S,S]-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ール)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩、

融点:>335℃(分解を伴う、濃い着色がすでに335℃以下で生じた)、

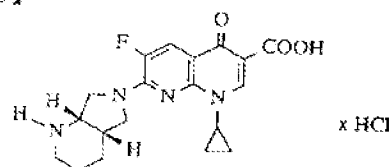
$[\alpha]^{25}_D = -280.8^\circ$  (c=0.53, H<sub>2</sub>O)。

【0288】

#### 実施例6

【0289】

【化40】



【0290】1.4g(5ミリモル)の7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を1.3g(10.3ミリモル)の(+)-[S,S]-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ールと共に水を除去しながら15mlのアセトニトリル中で室温において1時間撹拌した。一夜放置した後に、沈澱を吸引濾別し、アセトニトリルで洗浄し、そして精製するためにシリカゲル上でクロマトグラフィー(溶離剤:塩化メチレン/メタノール/17%強度水性アンモニア30:8:1、R<sub>f</sub>値:0.4)にかけた。得られた1-シクロプロピル-7-([S,S]-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ール)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を15mlの半濃縮された塩酸中に溶解させ、溶液を蒸発させ、そして残渣をエタノールと共に撹拌した。沈澱を吸引濾別し、エタノールで洗浄し、そして120℃/12ミリバールにおいて乾燥した。

収量:960mg(理論値の47%)の1-シクロプロピル-7-([S,S]-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ール)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸塩酸塩、

融点:345-346℃(分解を伴う)、

$[\alpha]^{25}_D = +5.4^\circ$  (c=0.5, H<sub>2</sub>O)。

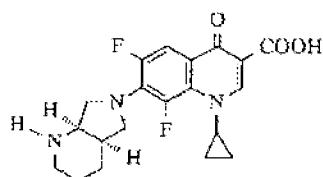
【0291】

#### 実施例7

69

【0292】

【化41】



【0293】実施例1と同様にして、(−)-[R,R]-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを用いて下記のものが得られた。

【0294】A. 1-シクロプロピル-7-([R,R]-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、  
融点：247-249℃(分解を伴う)。

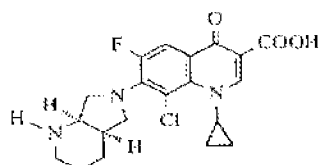
【0295】B. 1-シクロプロピル-7-([R,R]-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩、  
融点：322-326℃(分解を伴う)、  
純度(HPLC)：99.4%強度、ee：98.6%、  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +25.0° (c = 0.5, H<sub>2</sub>O)。

【0296】

## 実施例8

【0297】

【化42】



【0298】実施例2と同様にして、(−)-[R,R]-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを用いて下記のものが得られた。

【0299】A. 8-クロロ-1-シクロプロピル-7-([R,R]-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、  
融点：192-195℃(分解を伴う)。

【0300】B. 8-クロロ-1-シクロプロピル-7-([R,R]-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩、  
融点：323-324℃(分解を伴う)、  
純度(HPLC)：99.9%強度、  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +164.5° (c = 0.53, H<sub>2</sub>O)。

【0301】

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl (442.3)

70

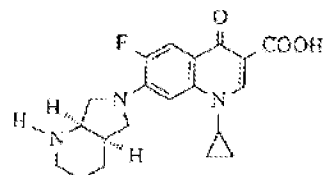
計算値：C54.3, H5.0, N9.5, Cl16.0

実測値：C54.2, H5.0, N9.5, Cl16.1

## 実施例9

【0302】

【化43】



【0303】実施例1と同様にして、1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸および(−)-[R,R]-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを用いて下記のものが得られた。

【0304】A. 1-シクロプロピル-7-([R,R]-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、  
融点：254-258℃(分解を伴う)。

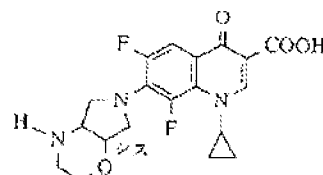
【0305】B. 1-シクロプロピル-7-([R,R]-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、  
融点：320℃以上で分解、  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +92.5° (c = 0.53, H<sub>2</sub>O)。

【0306】

## 実施例10

30 【0307】

【化44】



【0308】A. 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(シス-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

1.43g (5ミリモル)の1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を0.74g (5.4ミリモル)の93%強度シス-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンと共に0.67g (6ミリモル)の1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン存在下で15mlのアセトニトリル/75mlのジメチルホルムアミドの混合物中で還流下で1時間加熱した。懸濁液を濃縮し、残渣を水と共に攪拌し、沈澱を吸引濾別し、そして真空中で80℃において乾燥した。

71

【0309】収量：1.67 g (理論値の85.4%)、  
融点：210-212℃ (分解を伴う)。

【0310】B. 1-シクロプロピル-6,8-ジフル  
オロ-1,4-ジヒドロ-7- (シス-2-オキサ-5,  
8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノニ-8-ル) -4-  
オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩

1.6 g (4ミリモル) の段階Aからの生成物を120  
mlの半濃縮された塩酸中に60℃において溶解さ  
せ、溶液を濃縮し、残渣をエタノールと共に攪拌し、沈  
澱を吸引濾別し、そして真空中で90℃において乾燥し  
た。

【0311】収量：1.57 g、  
融点：300-303℃ (分解を伴う)、  
純度 (HPLC) : 97%強度。

【0312】C. 実施例10Aと同様にして、1R,6  
S-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ [4.3.0]  
ノナンを使用して融点が204-206℃ (分解を伴  
う) の1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-  
ジヒドロ-7- (1R,6S-2-オキサ-5,8-ジ  
アザビシクロ [4.3.0] ノニ-8-ル) -4-オキソ  
-3-キノリンカルボン酸が得られた。

【0313】D. 実施例10Bと同様にして実施例10  
Cからのベタインを使用して融点が324-325℃  
(分解を伴う) の1-シクロプロピル-6,8-ジフル  
オロ-1,4-ジヒドロ-7- (1R,6S-2-オキサ  
-5,8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノニ-8-ル)  
-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩が得られ  
た。

【0314】

$[\alpha]^{25} = -241^\circ$  ( $c = 0.59$ ,  $H_2O$ )。

【0315】

E. 実施例10Aと同様にして、1S,6R-2-オキ  
サ-5,8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナンを使用  
して融点が204-206℃ (分解を伴う) の1-シク  
ロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-  
(1S,6R-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ  
[4.3.0] ノニ-8-ル) -4-オキソ-3-キノリ  
ンカルボン酸が得られた。

【0316】

$[\alpha]^{25} = +248^\circ$  ( $c = 0.57$ , DMF)。

【0317】

F. 実施例10Bと同様にして、実施例10Eからのベ  
タインを使用して融点が323℃ (分解を伴う) の1-  
シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒド  
ロ-7- (1S,6R-2-オキサ-5,8-ジアザビシク  
ロ [4.3.0] ノニ-8-ル) -4-オキソ-3-キノ  
リンカルボン酸塩酸塩が得られた。

【0318】

72

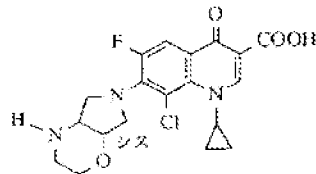
$[\alpha]^{25} = +238^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $H_2O$ )。

【0319】

#### 実施例11

【0320】

【化45】



【0321】実施例10と同様にして、8-クロロ-1-  
シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒド  
ロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を使用して下  
記のものが得られた。

【0322】A. 8-クロロ-1-シクロプロピル-6-  
フルオロ-1,4-ジヒドロ-7- (シス-2-オキ  
サ-5,8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノニ-8-  
ル) -4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、  
融点：180-185℃ (分解を伴う)。

【0323】B. 8-クロロ-1-シクロプロピル-6-  
フルオロ-1,4-ジヒドロ-7- (シス-2-オキ  
サ-5,8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノニ-8-  
ル) -4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩、  
融点：227-232℃ (分解を伴う)。

【0324】C. 8-クロロ-1-シクロプロピル-6-  
フルオロ-1,4-ジヒドロ-7- (1R,6S-2-オキサ  
-5,8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノニ-8-  
ル) -4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、  
融点：186-188℃ (分解を伴う)。

$[\alpha]^{25} = -269^\circ$  ( $c = 0.5$ , DMF)。

【0325】

D. 8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-  
1,4-ジヒドロ-7- (1R,6S-2-オキサ-5,  
8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノニ-8-ル) -4-  
オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩、  
融点：278-280℃ (分解を伴う)。

$[\alpha]^{25} = -208^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $H_2O$ )。

【0326】

E. 8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-  
1,4-ジヒドロ-7- (1S,6R-2-オキサ-5,  
8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノニ-8-ル) -4-  
オキソ-3-キノリンカルボン酸、  
融点：188-190℃ (分解を伴う)。

$[\alpha]^{25} = +270^\circ$  ( $c = 0.5$ , DMF)。

【0327】

50 F. 8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-

73

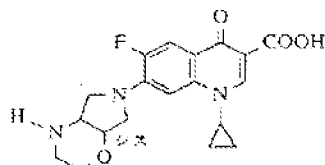
1,4-ジヒドロ-7-(1S,6R-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩、  
融点：292-294℃(分解を伴う)、  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +193° (c=0.5, H<sub>2</sub>O)。

【0328】

## 実施例12

【0329】

【化46】



【0330】実施例10Aと同様にして、1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を使用して下記のもの得られた。

【0331】A. 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(シス-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

融点：246-249℃(分解を伴う)(グリコールモノメチルエーテルから)。

【0332】B. 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(1R,6S-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

融点：243-245℃(分解を伴う)。

【0333】C. 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(1R,6S-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩、

融点：300℃(分解を伴う)、

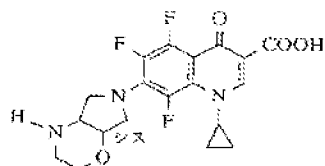
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -99° (c=0.5, H<sub>2</sub>O)。

【0334】

## 実施例13

【0335】

【化47】



【0336】実施例10Aと同様にして、1-シクロプロピル-5,6,7,8-テトラフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を使用して下記のもの得られた。

74

【0337】A. 1-シクロプロピル-5,6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(シス-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

融点：210-216℃(分解を伴う)。

【0338】B. 1-シクロプロピル-5,6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(1R,6S-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

融点：234-237℃(分解を伴う)、

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -287° (c=0.5, DMF)。

【0339】

C. 1-シクロプロピル-5,6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(1S,6R-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

融点：236-237℃(分解を伴う)、

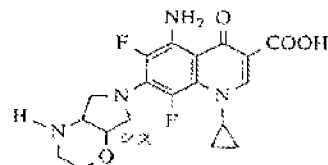
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +282° (c=0.5, DMF)。

【0340】

## 実施例14

【0341】

【化48】



【0342】A. 4.1g(10ミリモル)の実施例13Aからの生成物を40mlのピリジン中の5mlの液体アンモニアで処理し、そしてオートクレーブ中で130℃に10時間加熱した。冷却後に、沈澱を吸引濾別し、水で洗浄し、そして再循環空気乾燥炉中で100℃で乾燥した。粗製生成物(2g)をグリコールモノメチルエーテルからの再結晶化により精製した：黄色結晶。

【0343】収量：1.3g(理論値の31%)の5-アミノ-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(シス-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

融点：233-240℃(分解を伴う)。

【0344】B. 同様にして、実施例13Cからの生成物を使用して5-アミノ-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(1R,6S-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸が得られた。

【0345】融点：212-214℃(分解を伴う)、

50



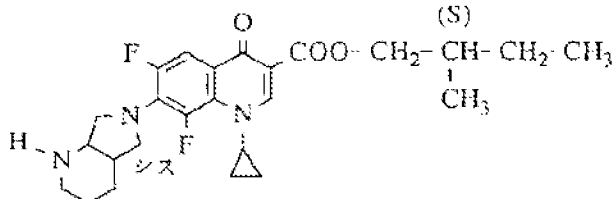
$$[\alpha]_D^{25} = -26.0^\circ \quad (c = 0.5, \text{DMF}).$$

【0346】

C. 同様にして、実施例 13 C からの生成物を使用して 5-アミノ-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7- (1S,6R-2-オキサ-5,8-ジアザピシクロ [4.3.0] ノニ-8-ール) -4-オキソ-3-キノリンカルボン酸が得られた。

【0347】融点：213—215℃（分解を伴う）、  
 $[\alpha]_D^{26} = +261^\circ$  ( $c = 0.5$ 、DMF)。

【0348】



【0351】A. 7—(2—ターシャリ—ブトキシカルボニル—2, 8—ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノニ—8—ル)—1—シクロプロピル—6, 8—ジフルオロ—1, 4—ジヒドロ—4—オキソ—3—キノリンカルボン酸

7.8 g (20ミリモル)の1-シクロプロピル-7-(2,8-ジアザピシクロ[4.3.0]ノニ-8-ール)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を60 mlのジオキサン/水(2:1)および20 mlの1 N水酸化ナトリウム溶液の混合物中に溶解させ、そして混合物を水冷および撹拌しながら5.24 g (24ミリモル)のピロ炭酸ジターシャリーブチルで処理した。混合物を室温で1時間撹拌し、そして一夜放置した。沈澱した沈澱を吸引濾別し、250 mlの水で洗浄し、そして再循環空気乾燥炉中で50℃において一夜乾燥した。

【0352】収量：9.34 g (理論値の95.5%)、  
融点：216—219℃ (分解を伴う)。

【0353】B. 7- (2-ターシャリーブトキシカルポニル-2, 8-ジアザピシクロ [4. 3. 0] ノニ-8-ール) -1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 2S-メチル-1-ブチル

2.15 g (4.4ミリモル)の段階Aからの生成物を60 mlのテトラヒドロフラン／水(1:1)中に室温で懸濁させ、そして1.65 g (5ミリモル)の炭酸セシウムを加えた。混合物を超音波浴中で約40℃において20分間反応させ、約40 mlの溶媒を40℃/12ミリバールにおいて蒸留除去し、そして残存している溶液を親液性化させると、微溶性の粗製セシウム塩が得られた。3.3 gのこの粗製塩を40 mlのジメチルホルムアミド中に溶解させ、1.4 gのS(+)-1-ブローモ-

\*

質量スペクトル： $m/e$  406 ( $M^+$ 、95%)、346、249、98、41、28 (100%)。

【0349】 实施例 15

[0350]

【化49】

10

$$\begin{array}{c} \text{(S)} \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$
 $x\text{CF}_3\text{COOH}$ 

2-メチル-3-ブタンで処理し、そして超音波浴中で40-50℃において一夜反応させた。得られた懸濁液を濃縮し、残渣を水で処理し、そして塩化メチレンで抽出した。硫酸ナトリウムを用いる乾燥後に、溶液を濃縮し、そして残渣をクロマトグラフィーにより精製した(シリカゲル、溶離剤：塩化メチレン/メタノール95:5)。

【0354】収量：950mg（理論値の38%）、  
融点：72-83℃（分解を伴う）。

【0355】C. 1-シクロプロピル-7-(2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸2S-メチル-1-ブチルトリフルオロ酢酸塩

570mg (1ミリモル)の段階Bからの生成物を3mlのトリフルオロ酢酸中に室温において溶解させ、そして溶液を60℃/12ミリバールにおいて濃縮した。得られた粘着性の油を5mlのエーテルと共に攪拌すると、固体生成物が得られた。これを吸引濾別し、エーテルで洗浄し、そして高真空中で80℃において乾燥した。

【0356】収量：450mg（理論値の78%）

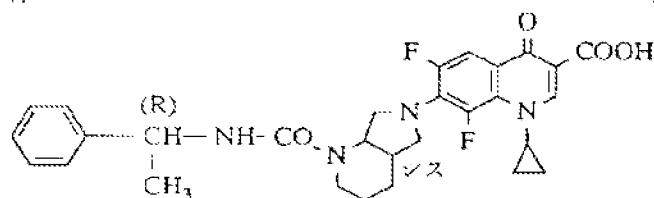
40 融点: 214—216°C (分解を伴う)。  
 $[\alpha]_D^{25} = +2.8^\circ$  ( $c = 0.5$ , DMF)。

【0357】

### 实施例 16

【0358】

【化50】



【0359】超音波浴中で390mg (1ミリモル) の1-シクロプロピル-7-(2,8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノニ-8-ール)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エステルを40mgの水酸化ナトリウムの3mlの水中溶液に室温において溶解させ、そして溶液を氷冷しながら160mg (1.1ミリモル) のR-イソシアン酸(+)- $\alpha$ -メチル-ベンジルの溶液で処理した。沈澱を吸引濾別し、ジオキサンで洗浄し、そして高真空中で100℃において乾燥した。

【0360】収量: 530mg (理論値の99%) の1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(2-(1R-フェニル-エチル-アミノ-カルボニル)-2,8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノニ-8-ール)-3-キノリンカルボン酸エステル、

融点: 208-210℃ (分解を伴う)。

$[\alpha]^{25}_D = -23.2^\circ$  ( $c=0.5$ , DMF)。

【0361】

反応生成物をクロマトグラフィーによりジアステレオマー類に分離することができ、そしてカルバモイル基を酸性加水分解により再び除去すると、実施例1および7の化合物類が得られた。

【0362】実施例17

【0363】

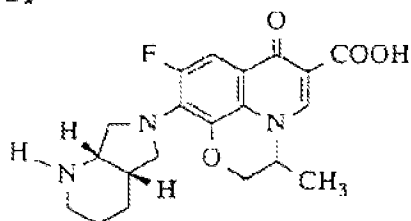
$[\alpha]^{25}_D = -188.9^\circ$  ( $c=0.51$ , CHCl<sub>3</sub>)。

【0366】

実施例18

【0367】

【化52】

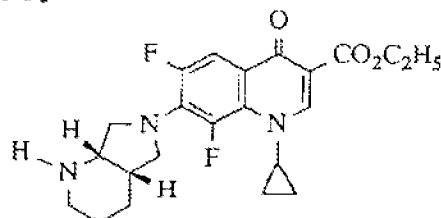


【0368】実施例1と同様にして、1.4g (5ミリモル) の9,10-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-※

$[\alpha]^{25}_D = -232.2^\circ$  ( $c=0.58$ , CHCl<sub>3</sub>)。

【0370】

\*【化51】



【0364】1.52g (5ミリモル) の1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルを30mlのアセトニトリル中で550mg (5ミリモル) の1,4-ジアザビシクロ (2.2.2) オクタンおよび760mg (6ミリモル) の(+)-[S,S]-2,8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナンと50℃において2時間そして60℃において2時間反応させた。冷却後に、得られた懸濁液を吸引濾別し、沈澱を水で洗浄し、そして真空中で90℃において乾燥した。

【0365】収量: 0.99g (理論値の47.5%) の1-シクロプロピル-7-([S,S]-2,8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノニ-8-ール)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチル、

融点: 194-195℃ (アセトニトリルから)。

※メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1,2,3-デ]

[1,4]-ベンゾキサシン-6-カルボン酸を15mlのアセトニトリル/7.5mlのジメチルホルムアミド中で0.85g (7.7ミリモル) の1,4-ジアザビシクロ (2.2.2) オクタンおよび0.7g (5.6ミリモル) の(+)-[S,S]-2,8-ジアザビシクロ

[4.3.0] ノナンと反応させた。

【0369】収量: 1.24g (理論値の64%) の10-([S,S]-2,8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノニ-8-ール)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1,2,3-デ]

[1,4]-ベンゾキサシン-6-カルボン酸、

融点: 265-268℃ (分解を伴う)。

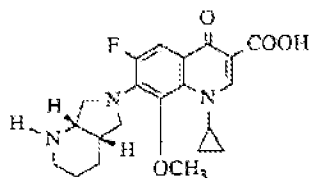
50 同様にして、3S-10-([S,S]-2,8-ジアザ

ビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ル〕-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド〔1,2,3-d〕〔1,4〕-ベンゾキサシン-6-カルボン酸も得られた。

【0371】実施例19

【0372】

【化53】



【0373】実施例1と同様にして、1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を反応させ、そして反応生成物をクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤：塩化メチレン/メタノール/17%強度水性アンモニア=30:8:1）により精製した。

【0374】融点が203-208℃（分解を伴う）の1-シクロプロピル-7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ル）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸が得られた。

【0375】

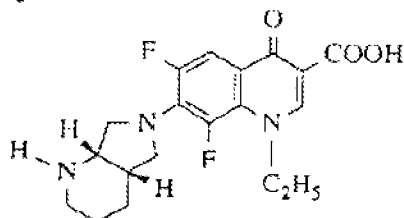
〔α〕<sub>D</sub><sup>25</sup>:-19.3° (c=0.4, CHCl<sub>3</sub>)。

【0376】

実施例20

【0377】

【化54】



【0378】反応を実施例1Aと同様にして、1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を用いて実施すると、融点が236-239℃（分解を伴う）の1-エチル-7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ル）-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸が得られた（グリコールモノメチルエーテルから再結晶化された）。

【0379】

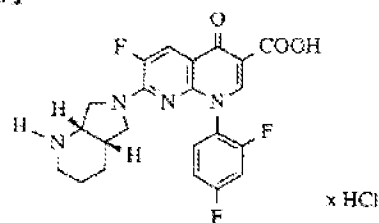
〔α〕<sub>D</sub><sup>25</sup>:-186.3° (c=0.3, CHCl<sub>3</sub>)。

【0380】

実施例21

【0381】

【化55】



10 【0382】A. 7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ル）-1-（2,4-ジフルオロフェニル）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

1.9g（5ミリモル）の7-クロロ-（2,4-ジフルオロフェニル）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルを680mg（5.4ミリモル）の〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンと共に560mg（5ミリモル）の1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン存在下で20mlのアセトニトリル中で10℃において3時間攪拌した。懸濁液を吸引濾別し、水で洗浄し、そして乾燥した。0.35gの生成物が得られた。母液を濃縮し、残渣を水と共に攪拌し、未溶解の生成物を単離し、そしてクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤：ジクロロメタン/メタノール/17%強度水性アンモニア）により精製することにより、さらに0.7gの生成物が単離された。

【0383】合計収量：1.05g（理論値の44

30 %）。

融点：184-185℃（分解を伴う）

〔α〕<sub>D</sub><sup>25</sup>:+6.8° (c=0.46, CHCl<sub>3</sub>)。

【0384】

B. 7-（〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ル）-1-（2,4-ジフルオロフェニル）-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸塩酸塩

0.8g（1.7ミリモル）の段階Aからの生成物を還流下で10mlの酢酸および8mlの半希釈された塩酸の混合物中で4時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣を少量の水と共に攪拌し、沈澱を吸引濾別し、氷冷エタノールで洗浄し、そして乾燥した。

【0385】収量：0.67g（理論値の83%）。

融点：324-326℃（分解を伴う）

〔α〕<sub>D</sub><sup>25</sup>:+10.8° (c=0.37, DMF)。

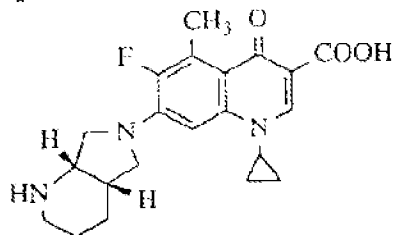
【0386】

実施例22

50 【0387】

81

【化56】



【0388】0.56 g (2ミリモル)の1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エステルを3.5 mlのジメチルスルホキシド中で0.38 g (3ミリモル)の〔S, S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンおよび0.45 g (4ミリモル)の1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタンと共に120℃に2時間加熱した。冷却後に、溶媒を高真空中で除去した。残渣をアセトニトリルで抽出した。固体を分離し、アセトニトリルで洗浄し、そして60-80℃において乾燥した。

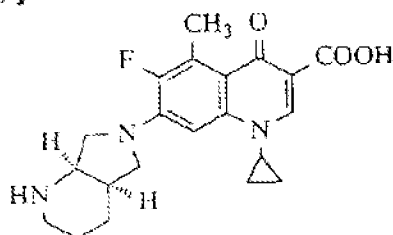
【0389】収量: 0.5 g (理論値の65%)の1-シクロプロピル-7-〔〔S, S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エステル、  
融点: 217-219℃ (分解を伴う)、  
〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup>: -11.9° (c=0.5, DMF)。

【0390】

## 実施例23

【0391】

【化57】



【0392】A. 837 mg (3ミリモル)の1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を1.1 g (10ミリモル)の1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタンおよび665 mg (3.3ミリモル)の1R,6S-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナン二塩酸塩と共に10 mlのアセトニトリルおよび5 mlのジメチルホルムアミドの混合物中で還流下で2時間加熱した。混合物を蒸発させ、残渣を30 mlの水と共に攪拌し、沈澱を吸引濾別し、そして真空中で80℃において乾燥した。

【0393】収量: 400 mg (理論値の34%)の1-

82

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-5-メチル-7-〔(1R,6S-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

融点: 213-214℃ (分解を伴う)。

【0394】B. 0.4 gの段階Aからのベタインを5 mlの半濃縮された塩酸中に室温において溶解させ、溶液を濃縮し、そして残渣を約3 mlのエタノールと共に攪拌した。沈澱を吸引濾別し、そして80℃/12ミリバールにおいて乾燥した。

【0395】収量: 290 mg (理論値の66%)の1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-5-メチル-7-〔(1R,6S-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩、

融点: 305-308℃ (分解を伴う)。

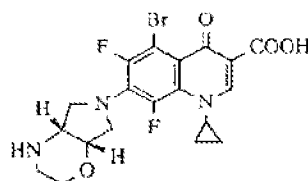
〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup>: -7.9° (c=0.52, H<sub>2</sub>O)。

【0396】

## 20 実施例24

【0397】

【化58】



【0398】362 mg (1ミリモル)の5-ブromo-1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を220 mg (2ミリモル)の1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタンおよび220 mg (1.1ミリモル)の1S,6R-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナン二塩酸塩と共に3 mlのアセトニトリルおよび1.5 mlのジメチルホルムアミドの混合物中で還流下で1.5時間加熱した。懸濁液を冷却し、沈澱を吸引濾別し、30 mlの水と共に攪拌し、そして高真空中で90℃において乾燥した。

【0399】収量: 320 mg (理論値の68%)の5-ブromo-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-〔(1S,6R-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ール)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、  
融点: 263-264℃ (分解を伴う)。

【0400】

〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup>: +25.1° (c=0.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。

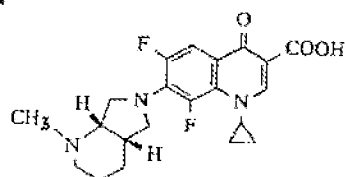
【0401】

## 50 実施例25

83

【0402】

【化59】



【0403】実施例1と同様にして、〔S,S〕-2-メチル-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを用いて下記のものが得られた。

【0404】A. 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-〔〔S,S〕-2-メチル-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ル〕-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、  
融点：230-233℃（分解を伴う）（グリコールモノメチルエーテルから再結晶化された）。

【0405】B. 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-〔〔S,S〕-2-メチル-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ル〕-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩、  
融点：258-260℃（分解を伴う）、  
〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> = -216.3°（c = 1, H<sub>2</sub>O）。

【0406】

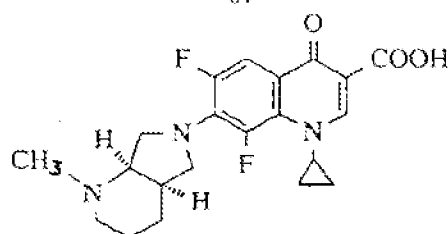
## 実施例26

【0407】

【化60】

84

\*



【0408】実施例1と同様にして、〔R,R〕-2-メチル-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナンを用いて下記のものが得られた。

【0409】A. 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-〔〔R,R〕-2-メチル-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ル〕-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、  
融点：228-230℃（分解を伴う）（グリコールモノメチルエーテルから再結晶化された）。

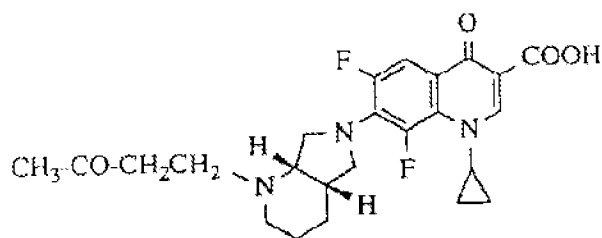
【0410】B. 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-〔〔R,R〕-2-メチル-2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノニ-8-ル〕-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩、  
融点：258-260℃（分解を伴う）、  
〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> = +213.8°（c = 1, H<sub>2</sub>O）。

【0411】

## 実施例27

【0412】

\* 【化61】



【0413】1.95g（5ミリモル）の実施例1Aからの生成物を2.1g（30ミリモル）のメチルビニルケトンと共に50mlのエタノール中で還流下で4時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣を水と共に攪拌し、沈澱を濾別し、エタノールで洗浄し、そして100℃/12ミリバールにおいて乾燥した。

【0414】収量：2.1g（理論値の91.5%）の1  
〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> = -120.7°（c = 0.57, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）。

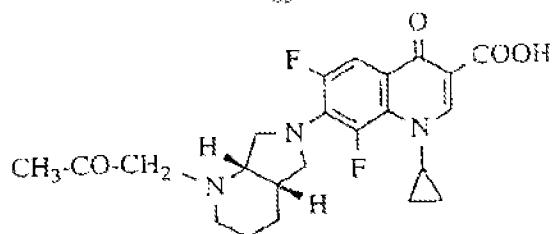
【0415】

## 実施例28

【0416】

【化62】

85



【0417】 1.95 g (5ミリモル)の実施例1Aからの生成物を1.0 g (10.8ミリモル)のクロロアセトンおよび1.3 g (13ミリモル)のトリエチルアミンと共に30 mlのジメチルホルムアミド中で50-80℃に3時間加熱した。溶液を濃縮し、残渣を水(pH 6)と共に攪拌し、そして未溶解の沈澱を吸引濾別し、水で洗浄し、再循環空気乾燥炉中で100℃において乾燥し(粗収量: 1.3 g)、そしてグリコールモノメチ \*

86

\*ルエーテルから再結晶化させた。

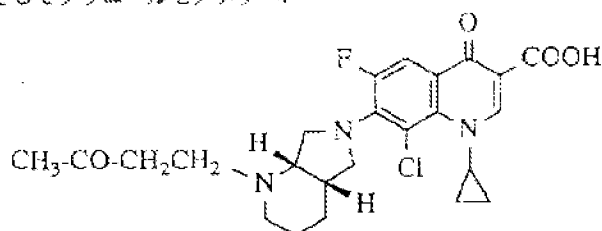
【0418】 収量: 1.12 g (理論値の50%)の1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-([S,S]-2-[2-オキソプロピル]-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、  
融点: 181-184℃(分解を伴う)、  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -7.2° (c=0.55, CHCl<sub>3</sub>)。

【0419】

#### 実施例29

【0420】

【化63】



【0421】 A. 実施例2Aからの生成物を実施例27と同様にして反応させると、融点が107-109℃の8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-([S,S]-2-[3-オキソ-1-ブチル]-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-3-キノリンカルボン酸が得られた。

【0422】

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -5.3° (c=0.67, CHCl<sub>3</sub>)。

【0423】

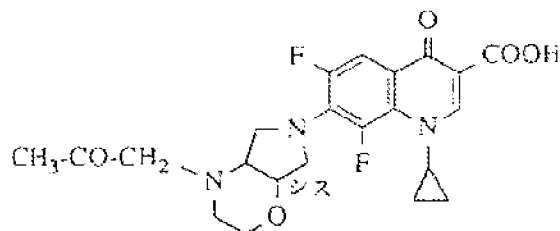
純度: 99.2%強度(HPLC)。

【0424】 B. 同様にして、8-クロロ-1-シクロプロピル-7-(シス-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を使用して融点が124-125℃のラセミ体8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-シス-[3-オキソ-1-ブチル]-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-3-キノリンカルボン酸が得られた。

【0425】 実施例30

【0426】

【化64】



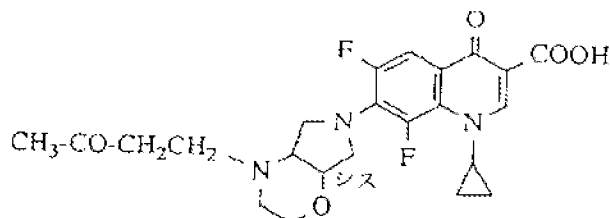
30 【0427】 1.56 g (4ミリモル)の実施例10Aからの生成物を30 mlのジメチルホルムアミド中で0.82 g (8.8モル)のクロロアセトンおよび1.05 g (10.4ミリモル)のトリエチルアミンで処理し、そして混合物を50-80℃に3時間加熱した。得られた黄色溶液を80℃/15ミリバールにおいて濃縮し、そして油状残渣をそれが固化するまで水と共に攪拌した。固体生成物を吸引濾別し、水で洗浄し、そしてグリコールモノメチルエーテルから再結晶化させた。

収量: 830 mg (理論値の47%)の1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-([S,S]-5-[2-オキソプロピル]-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-3-キノリンカルボン酸、  
融点: 192-193℃(分解を伴う)。

【0428】 実施例31

【0429】

【化65】



【0430】1.56 g (4ミリモル)の実施例10Aからの生成物を50mlのエタノール中で1.8 g (25.6モル)のメチルビニルケトンと共に還流下で3時間加熱した。懸濁液を70℃/12ミリパールにおいて濃縮し、そして残渣を水と共に攪拌し、そしてグリコールモノメチルエーテルから再結晶化させた。

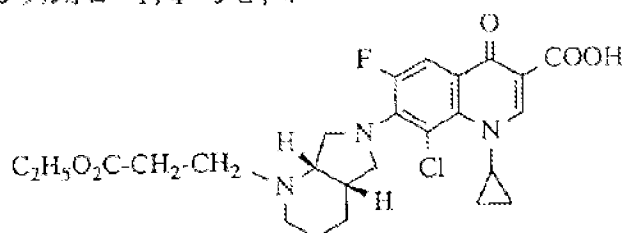
【0431】収量：1.33 g (理論値の72%)の1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒド\*

\*ロ-4-オキソ-7-(シス-5-[3-オキソ-1-ブチル]-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-3-キノリンカルボン酸、融点：188-189℃(分解を伴う)。

【0432】実施例32

【0433】

【化66】



【0434】1.95 g (4.8ミリモル)の実施例2Aからの生成物を30mlのグリコールモノメチルエーテル中で3 g (30モル)のアクリル酸エチルと共に還流下で2時間加熱した。混合物を蒸発させ、残渣を水と共に攪拌し、沈澱を吸引濾別し、乾燥し(粗収量：1.9 g)、そしてグリコールモノメチルエーテルから再結晶化させた。

【0435】収量：1.45 g (理論値の60%)の8-クロロ-1-シクロプロピル-7-([S,S]-2-[2-シアノエチル]-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

融点：117-118℃(分解を伴う)、

〔α〕<sub>D</sub><sup>25</sup> = -103.5° (c = 0.49, DMF)。

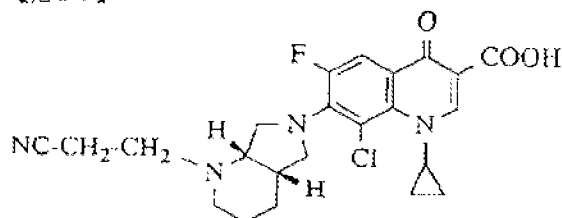
【0436】

純度：99.6%強度(HPLC)。

【0437】実施例33

【0438】

【化67】



【0439】1.95 g (4.8ミリモル)の実施例2Aからの生成物を30mlのエタノール中で0.8 g (15モル)のアクリロニトリルと共に還流下で2時間加熱した。混合物を蒸発させ、残渣を水と共に攪拌し、沈澱を吸引濾別し、乾燥し(粗収量：1.9 g)、そしてグリコールモノメチルエーテルから再結晶化させた。

【0440】収量：1.6 g (理論値の73%)の8-クロロ-7-([S,S]-2-[2-シアノエチル]-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

融点：153-155℃(分解を伴う)、

〔α〕<sub>D</sub><sup>25</sup> = -98.6° (c = 0.53, DMF)。

【0441】

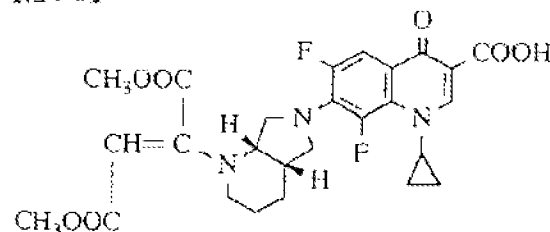
純度：96%強度(HPLC)。

【0442】質量スペクトル：m/e 458 (M<sup>+</sup>)、250、149 (100%, C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>)、110、49。

【0443】実施例34

【0444】

【化68】



89

【0445】1.95g (5ミリモル)の実施例1Aからの生成物を60mlのエタノール中で1.2g (8ミリモル)のアセチレンジカルボン酸ジメチルと共に還流下で2時間加熱した。懸濁液を濃縮し、残渣を水と共に攪拌し、沈澱を吸引濾別し、そして乾燥した。粗製生成物(2.3g)をグリコールモノメチルエーテルから再結晶化させた。

【0446】収量: 2g (理論値の74%)の1-シクロプロピル-7-[2-(1,2-メトキシカルボニル-ビニル)-1S,6S-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル]-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

融点: 262-264℃(分解を伴う)、

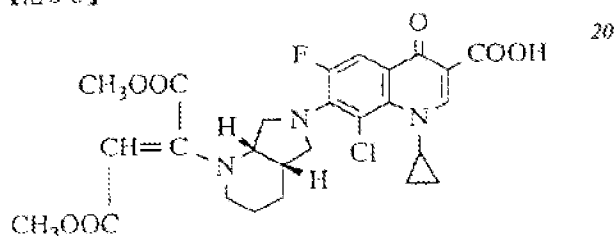
$[\alpha]_D^{25} = +28.8^\circ$  ( $c = 0.24$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )、

【0447】

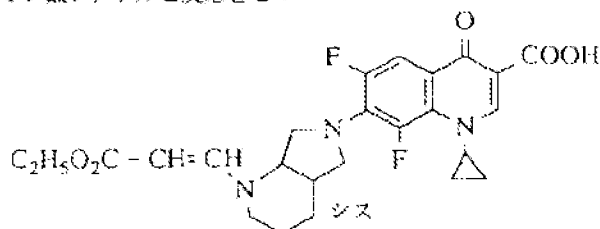
#### 実施例35

【0448】

【化69】



【0449】実施例34と同様にして、実施例2Aからの生成物をアセチレンジカルボン酸ジメチルと反応させ\*



【0453】780mg (2ミリモル)の1-シクロプロピル-7-(シス-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-オキソ-3-キノリンカルボン酸を15mlのエタノール中で500mg (5ミリモル)のプロピオン酸エチルと共に還流下で1時間加熱した。懸濁液を冷却し、沈澱を吸引濾別し、25mlのエタノールで洗浄し、そして高真空中で80℃において乾燥した。

【0454】収量: 880mg (理論値の90%)の1

90

\*た。融点が210-212℃(分解を伴う)の8-クロロ-1-シクロプロピル-7-[2-(1,2-ビス-メトキシカルボニルビニル)-1S,6S-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸が87%の収率で得られた。

【0450】

$[\alpha]_D^{25} = +16.6^\circ$  ( $c = 0.5$ , DMF)。

【0451】

#### 実施例36

【0452】

【化70】

1-シクロプロピル-7-[2-(トランス-2-エトキシカルボニルビニル)-シス-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル]-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

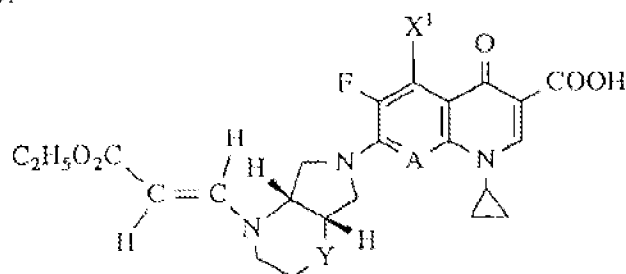
融点: 244-246℃。

【0455】実施例36と同様にして、対応する出発物質を使用して下記のものが得られた。

【0456】

【化71】





【0457】

【表12】

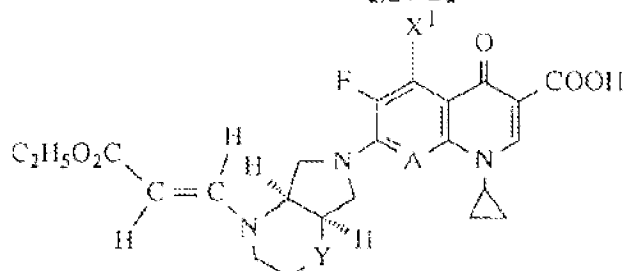
実施例 (実施例)	出発物質 (実施例)	A	X <sup>1</sup>	Y	融点 [°C]	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
37	2A	CCl	H	CH <sub>2</sub>	211-213	+6.3° (c=0.5, CHCl <sub>3</sub> )
38	22	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	199-201	-205° (c=0.5, CHCl <sub>3</sub> )
39	3A	CH	H	CH <sub>2</sub>	284-286	-231° (c=0.5, CHCl <sub>3</sub> )
40	5	CF	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	246-248	-14° (c=0.5, CHCl <sub>3</sub> )
41	6	N	H	CH <sub>2</sub>	219-221	-162° (c=0.25, CHCl <sub>3</sub> )
42	19	C-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>		-23° (c=0.25, CHCl <sub>3</sub> )
43	13C	CF	F	0	232-233	+8° (c=0.5, CHCl <sub>3</sub> )
44	1A	CF	H	CH <sub>2</sub>	225-227*)	

\*)再結晶化されていない

実施例10と同様にして、対応する中間生成物を使用して下記のものが得られた。

\*【0458】

\*【化72】



【0459】

【表13】

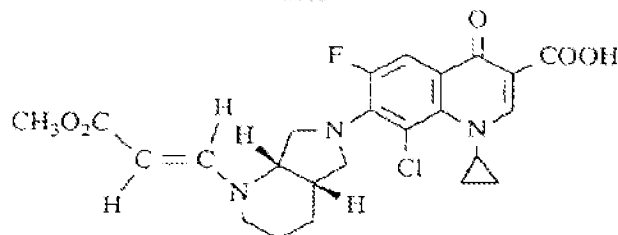
実施例 (実施例)	出発物質 (実施例)	A	X <sup>1</sup>	Y	融点 [°C]	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
45	10C	CF	H	0	208-209	+24° (c=0.5, CHCl <sub>3</sub> )
46	11C	CCl	H	0	197-199	-46° (c=0.5, CHCl <sub>3</sub> )
47	13B	CF	F	0	230-232	-5° (c=0.25, CHCl <sub>3</sub> )

実施例48

\*【化73】

【0460】

※40



【0461】実施例36と同様にして、8-クロロ-1-シクロプロピル-7-([S,S]-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ール)-6-フルオロ-

1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸をエタノールまたはメタノール中でプロピオン酸メチルと反応させると、融点が220-222°C(分解を伴

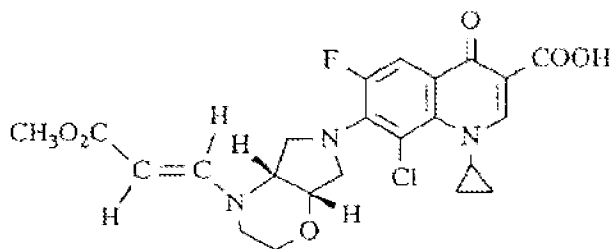
う)の8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-〔2-(トランス-2-メトキシカルボニル-ビニル)-〔S,S〕-2,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノニ-8-ル〕-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸が得られた。

【0462】

〔α〕<sub>D</sub><sup>25</sup> = +8.2° (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>)。

【0463】

\*



【0465】407.5g (1ミリモル)の8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-〔1S,6R-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノニ-8-ル〕-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(実施例11Eから)を10mlのメタノール中で210mg (2.5ミリモル)のプロピオン酸メチルと共に還流下で1時間加熱した。混合物を濃縮し、そして単離された粗製生成物(450mg)を4mlのアセトニトリルから再結晶化させた。

【0466】収量: 8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-〔5-(トランス-2-メトキシカルボニル-ビニル)-1S,6R-

\*

実施例49

【0464】

【化74】

※2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノニ-8-ル〕-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点: 153-156℃(分解を伴う)、

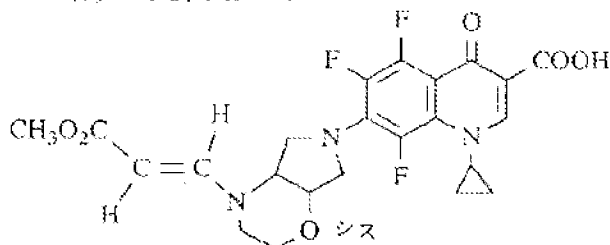
〔α〕<sub>D</sub><sup>25</sup> = +36° (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>)。

20 【0467】

実施例50

【0468】

【化75】



【0469】実施例13Aの化合物との反応を実施例49と同様に行うと、融点が169-170℃(分解を伴う)の1-シクロプロピル-5,6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-〔5-(トランス-2-メトキシカルボニル-ビニル)-シス-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノニ-8-ル〕-4-

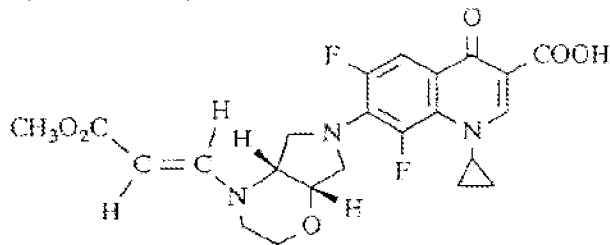
★40

★オキソ-3-キノリンカルボン酸が得られた(グリコールモノメチルエーテルから)。

【0470】実施例51

【0471】

【化76】



【0472】実施例10Eからの化合物との反応を実施例49と同様に行うと、融点が230-234℃(分解を伴う)の1-シクロプロピル-6,8-ジフル

50

オロ-1,4-ジヒドロ-7-〔5-(トランス-2-メトキシカルボニル-ビニル)-1S,6R-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノニ-8-

ル) - 4-オキソ-3-キノリンカルボン酸が得られた \*

(グリコールモノメチルエーテルから)、

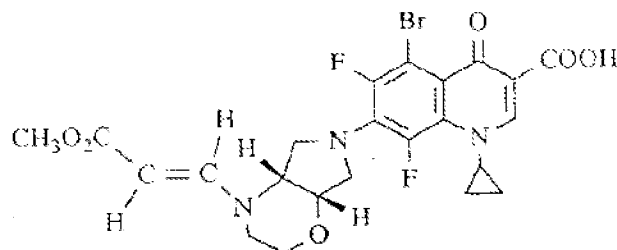
〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> = -2.7° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>)。

【0473】

実施例52

【0474】

【化77】



【0475】実施例24からの化合物との反応を実施例

49と同様に行うと、融点が158-160℃(分

解を伴う)の5-ブromo-1-シクロプロピル-6,8

-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(5-(トランス-2-メトキシカルボニル-ビニル)-1S,6R-

2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ

-8-ール)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸が得

られた(イソプロパノールから)、

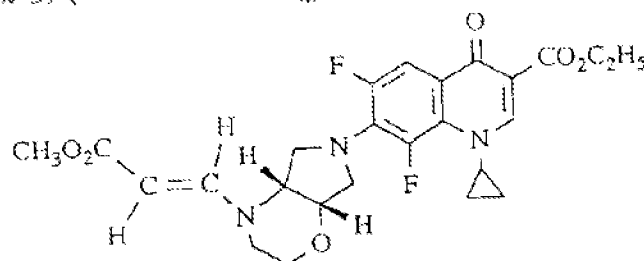
※ 〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> = +8° (c = 0.27, CHCl<sub>3</sub>)。

【0476】

実施例53

【0477】

【化78】



【0478】実施例17からの化合物との反応を実施例

36と同様に行うと、融点が168-169℃の1

-シクロプロピル-7-(2-(トランス-2-エトキ

シカルボニル-ビニル)-1S,6S-2,8-ジアザビ

シクロ[4.3.0]ノニ-8-ール)-6,8-ジフルオロ★

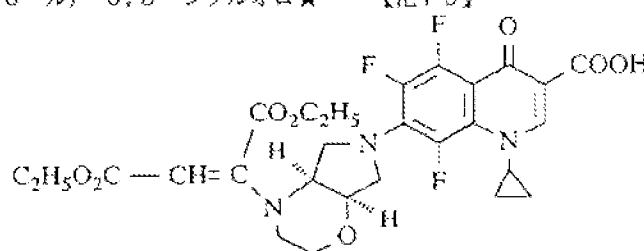
30 ★-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボ

ン酸メチルが得られた。

【0479】実施例54

【0480】

【化79】



【0481】818mg(2ミリモル)の1-シクロプロ

ピル-5,6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ

7-(1R,6S-2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ

[4.3.0]ノニ-8-ール)-4-オキソ-3-キノリ

ンカルボン酸(実施例13Bから)を15mlのエタノ

ール中で680mg(4ミリモル)のアセチレンジカル

ボン酸ジエチルで処理し、そして混合物を超音波浴中

で30℃において1時間処理した。懸濁液を吸引濾別

し、沈澱をエタノールで洗浄し、そして高真空中で70

℃において乾燥した。

【0482】収量:890mg(理論値の77%)の1

-シクロプロピル-7-(5-(1,2-ビス-エトキ

シカルボニル-ビニル)-1R,6S-2-オキサ-5,

8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ール)-5,

6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-

3-キノリンカルボン酸、

融点: 220-222℃ (分解を伴う) (グリコールモノメチルエーテルから)、

$[\alpha]_D^{25} = -5.7^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。

【0483】

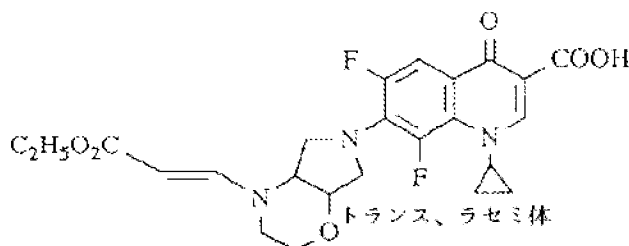
\*

実施例 5.5

【0484】

\*

【化80】



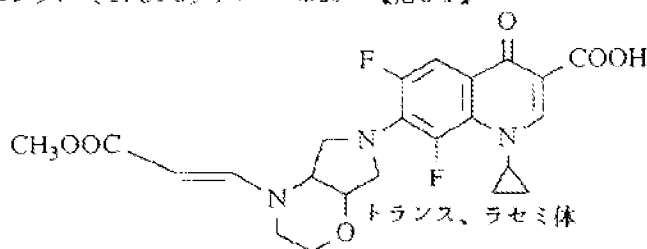
【0485】 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7- (トランス-2-オキサー-5,8-ジアザ [4,3,0] ノニ-8-ール) -4-オキソ-3-キノリンカルボン酸との反応を実施例 3.6 と同様にして行くと、1-シクロプロピル-7- [5- (トランス-2-エトキシカルボニル-ビニル) -トランス-2-オキサー-5,8-ジアザビシクロ [4,3,0] ノニ-8-ール) -6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸が得られた。

【0486】 融点: 266-268℃ (分解を伴う) (グリコールモノメチルエーテルから)。

【0487】 実施例 5.6

【0488】

【化81】



【0489】 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7- (トランス-2-オキサー-5,8-ジアザ [4,3,0] ノニ-8-ール) -4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を実施例 3.6 と同様にしてプロピオン酸メチルと反応させると、1-シクロプロピル-7- [5- (トランス-2-メトキシカルボニル-ビニル) -トランス-2-オキサー-5,8-ジアザビシクロ [4,3,0] ノニ-8-ール) -6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸が得られた。

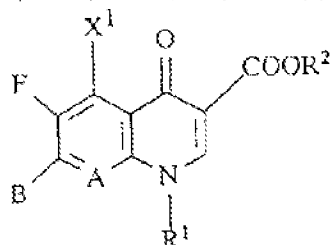
【0490】 融点: 275-277℃ (分解を伴う)。

【0491】 本発明の主たる特徴および態様は以下のとおりである。

【0492】 1. 式 (I)

【0493】

【化82】

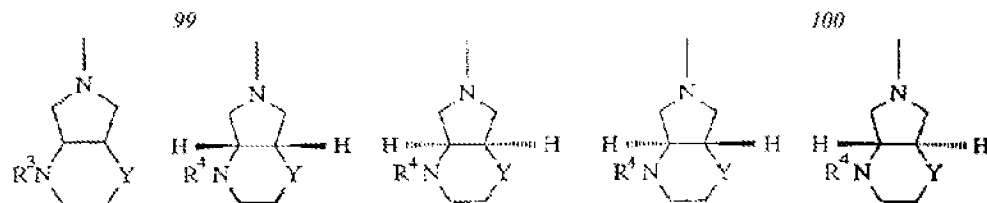


【0494】 [式中、AはCH、CF、CCl、C=O、CH3、C=CH3またはNを表し、X1はH、ハロゲン、NH2またはCH3を表し、R1はC1-C3-アルキル、FCH2CH2-、シクロプロピルまたは場合によりハロゲンによりモノ置換ないしトリ置換されていてもよいフェニルを表すか、或いはAおよびR1が一緒になって構造C-O-CH2-CH(CH3)-の架橋を示すこと

もでき、R2はH、場合によりヒドロキシル、ハロゲンもしくはアミノにより置換されていてもよいC1-C3-アルキル、または5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチルを表し、Bは式

【0495】

【化83】



【0496】の基を表し、ここでYはOまたはCH<sub>2</sub>を \*CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、  
表し、そしてR<sup>3</sup>はC<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-オキソアルキル、CH<sub>2</sub>- \*  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'、R' O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R'、

-CH=CH-CO<sub>2</sub>R' またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルを示し、R<sup>4</sup>はH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、5-メチル-2- \*  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'、R' O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R'、

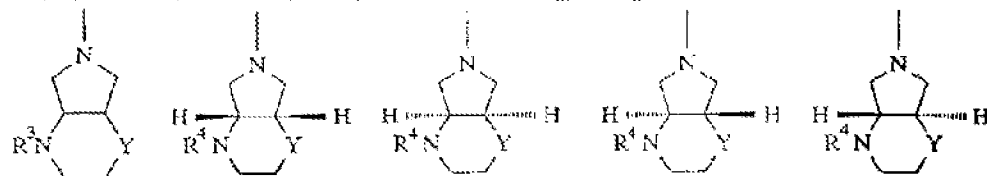
-CH=CH-CO<sub>2</sub>R' またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルを示す) のキノロンおよびナフチリドン-カルボン酸誘導体類、並びにそれらの薬学的に有用な水和物および酸付加塩類、並びに上記のカルボン酸類のアルカリ金属、アルカリ土類金属、銀およびグアニジニウム塩類。

【0497】2. AがCH、CF、CCl、C-OCH<sub>3</sub>またはNを表し、X<sup>1</sup>がH、F、Cl、Br、NH<sub>2</sub>ま

★たはCH<sub>3</sub>を表し、R<sup>1</sup>がC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、シクロプロピルまたは2,4-ジフルオロフェニルを表すか、或いはAおよびR<sup>1</sup>が一緒になって構造C-O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-の架橋を示すこともでき、R<sup>2</sup>がH、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>または5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチルを表し、Bが式

【0498】

【化84】



【0499】の基を表し、ここでYがOまたはCH<sub>2</sub>を 30 ☆C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>、  
表し、そしてR<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-CO-☆  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'、R' O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R'、-CH=CH-CO<sub>2</sub>

R' またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' がC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-アルキルを示し、R<sup>4</sup>がH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4- ◆  
R' O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R'、-CH=CH-CO<sub>2</sub>R' または

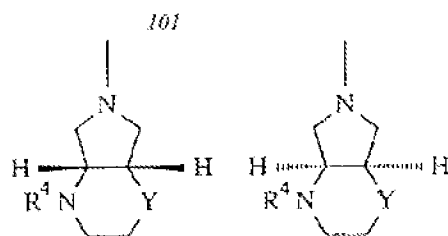
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' がC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-アルキルを示す。上記1の式(1)のキノロンおよびナフチリドン-カルボン酸誘導体類、並びにそれらの薬学的に有用な水和物および酸付加塩類、並びに基礎となるカルボン酸類のアルカリ金属、アルカリ土類金属、銀およびグアニジニウム塩類。

【0500】3. AがCH、CF、CCl、C-OCH<sub>3</sub>またはNを表し、X<sup>1</sup>がH、F、Cl、Br、NH<sub>2</sub>ま

たはCH<sub>3</sub>を表し、R<sup>1</sup>がC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、シクロプロピルまたは2,4-ジフルオロフェニルを表すか、或いはAおよびR<sup>1</sup>が一緒になって構造C-O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-の架橋を示すこともでき、R<sup>2</sup>がH、CH<sub>3</sub>またはC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>を表し、Bが式

【0501】

【化85】



【0502】の基を表し、ここでYがOまたはCH<sub>2</sub>を表し、そしてR<sup>4</sup>がH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチ \*

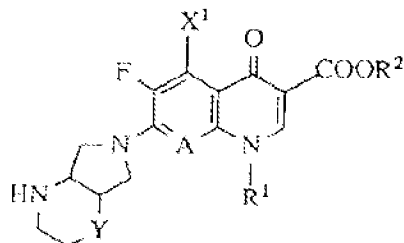
R' O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R', -CH=CH-CO<sub>2</sub>R' または

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' がC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-アルキルを示す、上記1の式(1)のキノロンおよびナフチリドン-カルボン酸誘導体類、並びにそれらの薬学的に有用な水和物および酸付加塩類、並びに基礎となるカルボン酸類のアルカリ金属、アルカリ土類金属、銀およびグアニジニウム塩類。

【0503】4. 8-クロロ-1-シクロプロピル-7-((S,S)-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、並びにそれらの薬学的に有用な水和物および酸付加塩類、並びに基礎となるカルボン酸類のアルカリ金属、アルカリ土類金属、銀およびグアニジニウム塩類。

【0504】5. 1-シクロプロピル-7-((S,S)-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、1-シクロプロピル-7-((S,S)-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、1-シクロプロピル-7-((S,S)-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニ-8-ル)-5,6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、およびそれらの塩類からなる群のキノロンカルボン酸類。

【0505】6. AがCH、CF、CCl、C-OCH<sub>3</sub>、C-CH<sub>3</sub>またはNを表し、X<sup>1</sup>がH、ハロゲン、N ※



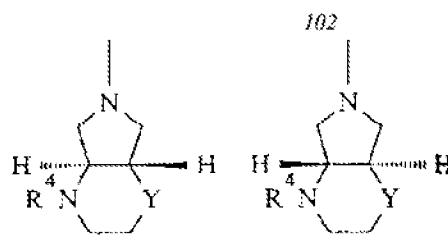
【0509】〔式中、A、Y、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は上記の意味を有する〕の化合物を、適宜酸結合剤の存在下で、式(III)

【0510】

【化88】

R<sup>3</sup>-X<sup>3</sup>

(III)

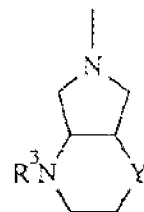


\*ル、CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'、

※H<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>を表し、R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、F、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、シクロプロピルまたは場合によりハロゲンによりモノ置換ないしトリ置換されていてもよいフェニルを表すか、或いはAおよびR<sup>1</sup>が一緒になって構造C-O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-の架橋を示すこともでき、R<sup>2</sup>がH、場合によりヒドロキシル、ハロゲンもしくはアミノにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、または5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチルを表し、そしてBが式

【0506】

【化86】



【0507】の基を表し、ここでYがOまたはCH<sub>2</sub>を表し、そしてR<sup>3</sup>がC<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-オキソアルキル、CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'、またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' が水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルを示す、上記1-3の式(1)のキノロンおよびナフチリドン-カルボン酸誘導体類の製造方法において、式(II)

【0508】

【化87】

(II)

〔式中、R<sup>3</sup>は上記の意味を有しており、そしてX<sup>3</sup>はハロゲン、特に塩素、臭素またはヨウ素を表す〕の化合物と反応させることを特徴とする方法。

【0511】7. AがCH、CF、CCl、C-OCH<sub>3</sub>、C-CH<sub>3</sub>またはNを表し、X<sup>1</sup>がH、ハロゲン、N

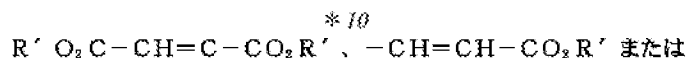
H<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>を表し、R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、F

103

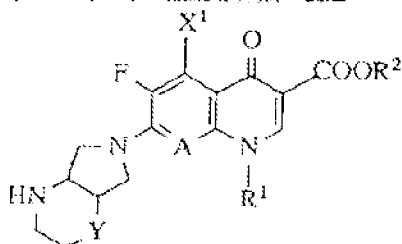
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, シクロプロピルまたは場合によりハロゲンによりモノ置換ないしトリ置換されていてもよいフェニルを表すか、或いはAおよびR<sup>1</sup>が一緒になって構造C—O—CH<sub>2</sub>—CH(CH<sub>3</sub>)—の架橋を示すこともでき、R<sup>2</sup>がH、場合によりヒドロキシル、ハロゲンもしくはアミノにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-アルキル、または5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチルを表し、そしてBが式

【0512】

【化89】



CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表し、ここでR' が水素またはC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-アルキルを示す、上記1-3の式(I)のキノロン-およびナフチリドン-カルボン酸誘導体類の製造※



(II)

【0515】(式中、A、Y、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は上記の意味を有する)の化合物を、ミハエル受容体、例えばアセチレンジカルボン酸ジアルキル、プロピオン酸アルキルまたは式(IV)

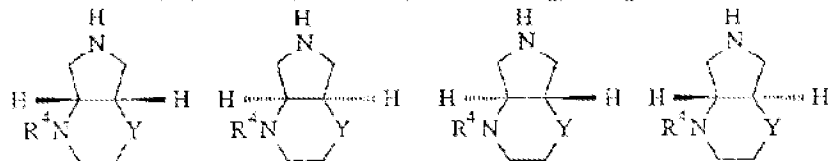
【0516】

【化91】



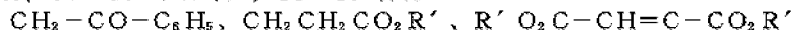
(式中、R<sup>5</sup>はCOCH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>R' またはCNを表す)の化合物と反応させることを特徴とする方法。

【0517】8. AがCH、CF、CCl、C—OCH<sub>3</sub>、C—CH<sub>3</sub>またはNを表し、X<sup>1</sup>がH、ハロゲン、N ★



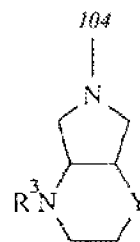
(VI)

【0519】の基を表し、ここでYがOまたはCH<sub>2</sub>を表し、そしてR<sup>4</sup>がH、C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>—C<sub>5</sub>-☆40



、-CH=CH-CO<sub>2</sub>R' またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CNを表すか、或いは5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチルを表し、ここでR' が水素またはC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-アルキルを示す、上記1-3の式(I)

\*



【0513】の基を表し、ここでYがOまたはCH<sub>2</sub>を表し、そしてR<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R'、

※方法において、式(II)

【0514】

【化90】

★H<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>を表し、R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-アルキル、F、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, シクロプロピルまたは場合によりハロゲンによりモノ置換ないしトリ置換されていてもよいフェニルを表すか、或いはAおよびR<sup>1</sup>が一緒になって構造C—O—CH<sub>2</sub>—CH(CH<sub>3</sub>)—の架橋を示すこともでき、R<sup>2</sup>がH、場合によりヒドロキシル、ハロゲンもしくはアミノにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-アルキル、または5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル-メチルを表し、そしてBが式

【0518】

【化92】

☆オキソアルキル、

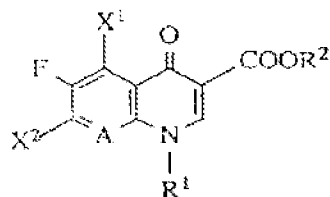
のキノロン-およびナフチリドン-カルボン酸誘導体類の製造方法において、式(V)

【0520】

【化93】

105

106



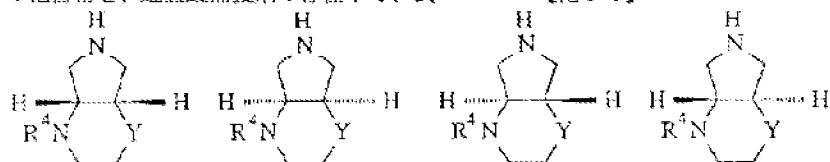
(V)

【0521】〔式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびX<sup>1</sup>は上記の意味を有し、そしてX<sup>2</sup>はハロゲン、特に弗素または塩素を表す〕の化合物を、適宜酸捕獲剤の存在下で、式 \*

\* (VI)

【0522】

【化94】



(VI)

【0523】〔式中、YはOまたはCH<sub>2</sub>を表し、そしてR<sup>4</sup>はHまたはC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-アルキルを表す〕のエナンチオマー的に純粋な化合物と反応させ、そして反応生成物の場合によりさらに式 (IIIa)

【0524】

【化95】

R<sup>4</sup>—X<sup>3</sup>

(IIIa)

〔式中、X<sup>3</sup>は上記の意味を有しており、そしてR<sup>4</sup>はC<sub>2</sub>—C<sub>5</sub>-オキソアルキル、CH<sub>2</sub>—CO—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R' またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—CNを表し、ここでR' は水素またはC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-アルキルを示す〕の化合物と或いはミハエル受容体、例えばアセチレンジカルボン酸ジアルキル、プロピオン酸アルキルまたは式 (IV)

【0525】

【化96】

CH<sub>2</sub>=CH—R<sup>5</sup>

(IV)

30

〔式中、R<sup>5</sup>はCOCH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>R' またはCNを表す〕の化合物と反応させることを特徴とする方法。

【0526】9. 疾病を抑制するための、上記1—5のキノロン—およびナフチリドン—カルボン酸誘導体類。

【0527】10. 感染性疾病を抑制するための、上記1—5のキノロン—およびナフチリドン—カルボン酸誘導体類。

【0528】11. 上記1—5のキノロン—およびナフチリドン—カルボン酸誘導体類を含有する薬剤。

【0529】12. 上記1—5のキノロン—およびナフチリドン—カルボン酸誘導体類を含有する抗バクテリア剤。

【0530】13. 感染性疾病抑制用薬剤の製造における、上記1—5のキノロン—およびナフチリドン—カルボン酸誘導体類の使用。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

序内整理番号

F I

技術表示箇所

C 07 D 519/00

3 1 1

8415-4C

// A 61 K 31/435

7252-4C

31/47

A D Z

7252-4C

31/535

7252-4C

(C 07 D 519/00

471:00)

(C 07 D 519/00

471:00

498:00)

(72) 発明者 トーマス・シエンケ

ドイツ連邦共和国デー5060ベルギツシュ  
グラートバツハ2・ミューレンシュトラ  
セ113

(72) 発明者 トーマス・フィリップス

ドイツ連邦共和国デー5000ケルン80・ジ  
ジウスシュトラセ74



(72)発明者 クラウス・グローエ  
ドイツ連邦共和国デー5068オーデンター  
ル・アムハツサートウルム10  
(72)発明者 クラウス・データー・ブレム  
ドイツ連邦共和国デー5600ブツベルター  
ル・ギラデツトシュトラッセ120

(72)発明者 ライナー・エンダーマン  
ドイツ連邦共和国デー5600ブツベルター  
ル・インデンビルケン152アー  
(72)発明者 カール・ゲオルク・メッツガー  
ドイツ連邦共和国デー5600ブツベルター  
ル・パールケシュトラッセ75  
(72)発明者 インゴ・ハラー  
ドイツ連邦共和国デー5600ブツベルター  
ル・ドルンレスヘンベーク4